

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIANA KASPCHAK ARENT

ESTUDO DO PERFIL COGNITIVO E DA QUALIDADE DE VIDA EM ADULTOS  
COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

CURITIBA

2019

MARIANA KASPCHAK ARENT

ESTUDO DO PERFIL COGNITIVO E DA QUALIDADE DE VIDA EM ADULTOS  
COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Trabalho apresentado a Banca de Qualificação como requisito parcial do programa de Mestrado em Psicologia, na linha de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Neuropsicológica, Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Setor de Ciências Humanas, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Dra. Ana Paula Almeida de Pereira

CURITIBA

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR –  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS HUMANAS COM OS DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Fernanda Emanoéla Nogueira – CRB 9/1607

Arent, Mariana Kaspchak

Estudo do perfil cognitivo e da qualidade de vida em adultos com  
Esclerose múltipla. / Mariana Kaspchak Arent. – Curitiba, 2019.

Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Setor de Ciências Humanas da  
Universidade Federal do Paraná.

Orientadora : Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Almeida Pereira

1. Testes neuropsicológicos - Avaliação. 2. Distúrbios da cognição.  
3. Esclerose múltipla. 3. Doenças crônicas - Pacientes - Qualidade de vida.  
I. Título.


CDD – 616.80475

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em PSICOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **MARIANA KASPCHAK ARENT**, intitulada: **ESTUDO DO PERFIL COGNITIVO E DA QUALIDADE DE VIDA EM ADULTOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de Mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 30 de Abril de 2019.

  
ANA PAULA ALMEIDA DE PEREIRA  
Presidente da Banca Examinadora

  
HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE  
Avaliador Externo (UFRJ)

  
CARINA TELLAROLI SPEDO  
Avaliador Externo (FMRPUSP)

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus por ter me fortalecido e capacitado e ter permitido chegar até aqui.

Ao meu amado esposo Carlos, que foi meu motivador constante durante esse período, sempre valorizou minha carreira e entendeu cada hora que me dediquei ao estudo.

Aos meus pais, personagens incríveis dessa vida, que sempre acreditaram em mim e sustentaram meus sonhos desde de pequena.

Meu irmão querido que sempre mostrou seu orgulho e esteve presente.

Agradeço também minha orientadora Dra. Ana Paula Almeida de Pereira, por ter acreditado em mim, pela disposição em transmitir seu conhecimento e pela sensibilidade em tantos momentos necessários.

Ao Dr. Henry Koiti Sato, pela transmissão de conhecimento, por ter investido em mim e ter me incentivado para chegar até aqui. Agradeço ao Instituto de Neurologia de Curitiba (INC) por toda colaboração.

Obrigada a Dra. Maria Joana Mader Joaquim, Dr. Plínio Marco de Toni, Dr. Leandro Kruszielski, Ms. Camila Maia de Oliveira Borges Paraná e Ms. Samarah Freitas por terem me ensinado os primeiros passos da neuropsicologia, pelos incentivos e contribuições importantes na minha história profissional.

Meu agradecimento aos queridos amigos envolvidos nesse projeto Thalita Souza Perboni, Tiara Matte Machado, Débora Berger, Thais Amatneks e Andressa. Por fim os excelentes estagiários que deixaram a caminhada mais leve Clovis Gomes Jr, Gabriela Weinert Moraes e Thalita de Moraes Gonçalves, assim como toda equipe do Labneuro.

## RESUMO

A Esclerose múltipla (EM) é considerada uma doença crônica que acomete mais frequentemente jovens adultos. Estima-se que 2,3 milhões de pessoas no mundo são afetadas pela doença. Pessoas com EM costumam apresentar alterações cognitivas e na sua qualidade de vida. A presente pesquisa visa identificar a ocorrência de tais alterações e estudar suas possíveis relações. Foram realizados três estudos. O primeiro apresentou como objetivo discutir os instrumentos de avaliação neuropsicológica utilizados atualmente com pessoas com diagnóstico de EM. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica. Este estudo mostrou a importância da investigação das funções cognitivas em pessoas com diagnóstico de EM. As baterias breves mais utilizadas evidenciadas na revisão sistemática são Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis (BICAMS), Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) e Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BNR-N). Os testes mais utilizados na avaliação neuropsicológica de paciente com EM são PASAT e SDMT, que enfocam a avaliação da velocidade de processamento. O segundo estudo buscou investigar as características e peculiaridades cognitivas em pessoas com EM. Participaram deste estudo 41 pessoas com diagnóstico de EM e que foram entrevistadas e realizaram uma avaliação neuropsicológica composta pelos seguintes instrumentos: Teste de Figura Complexa de Rey-Osterrieth, Trail Making Test, Teste de aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, Bateria Psicológica para avaliação da Atenção, Teste dos cinco Dígitos, Teste de fluência verbal fonético e semântico e Symbol Digit Modalities Test. Os resultados evidenciaram que 48,7% da amostra apresentaram prejuízo cognitivo. Observou-se uma variabilidade em termos de funções prejudicadas, as que mais encontraram-se alteradas foram as funções de memória verbal imediata, flexibilidade cognitiva, fluência verbal fonética e capacidade atencional. Os prejuízos das funções executivas de flexibilidade cognitiva e controle inibitório chamaram atenção devido à grande variabilidade nos testes. Foi verificado na análise de correlação que quanto maior a idade e tempo de diagnóstico, pior o desempenho em atividade que exigem memória de curto prazo verbal. Além disso, não houve uma associação entre queixas auto referidas e o desempenho cognitivo, mostrando que o funcionamento cognitivo íntegro não esteve relacionado com a queixa subjetiva das pessoas da amostra. O terceiro estudo objetivou elucidar mais profundamente o impacto da (in) capacidade cognitiva, do sintoma de fadiga e das alterações psíquicas na qualidade de vida de pessoas com EM. O estudo foi efetivado com 41 pessoas com EM, utilizando os mesmos testes neuropsicológicos do estudo 2 comparando seus resultados com os das escalas como: Escala de Determinação Funcional da Qualidade de Vida em pacientes com EM; Escala Modificada de Impacto da qualidade de Vida; Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; e Expanded Disability Status Scale (EDSS). Diante da análise dos dados coletados, pode-se constatar que a EM interfere na qualidade de vida em diferentes domínios e o estudo evidenciou a importância dos cuidados com os sintomas subjetivos como a fadiga e as implicações psicológicas desde o início do diagnóstico de EM para a manutenção da qualidade de vida.

Palavras chaves: Esclerose múltipla. Cognição. Qualidade de vida.

## **ABSTRACT**

Multiple sclerosis (MS) is considered a chronic disease that affects young adults more often. It is estimated that 2.3 million people worldwide are affected by the disease. People with MS usually have cognitive changes and their quality of life. The present research aims to identify the occurrence of such changes and to study their possible relationships. Three studies were carried out. The first one aimed to discuss the instruments of neuropsychological evaluation currently used with people diagnosed with MS. For this, a systematic review of the scientific literature was carried out. This study showed the importance of investigating cognitive functions in people diagnosed with MS. The most frequently used brief batteries in the systematic review are Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis (BICAMS), Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) and Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BNR-N). The most used tests in the neuropsychological evaluation of MS patients are PASAT and SDMT, which focus on the evaluation of the speed of processing. The second study sought to investigate cognitive characteristics and peculiarities in people with MS. Thirty-one people with a diagnosis of MS were interviewed and carried out a neuropsychological evaluation composed of the following instruments: Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Trail Making Test, Rey Auditory-Verbal Learning Test, Psychological Battery for evaluation of Attention, Five Digits Test, Test of verbal phonetic and semantic fluency and Symbol Digit Modalities Test. The results showed that 48.7% of the sample presented cognitive impairment. There was a variability in terms of impaired functions; the ones that were most affected were the functions of immediate verbal memory, cognitive flexibility, phonetic verbal fluency, and attentional capacity. Impairment of executive functions of cognitive flexibility and inhibitory control drew attention because of the great variability in the tests. It was verified in the correlation analysis that the greater the age and time of diagnosis, the worse the performance in activity that require short-term verbal memory. In addition, there was no association between self-reported complaints and cognitive performance, showing that full cognitive functioning was not related to the subjective complaint of the people in the sample. The third study aimed to elucidate more deeply the impact of cognitive (in) ability, fatigue symptom and psychic changes on the quality of life of people with MS. The study was carried out with 41 people with MS, using the same neuropsychological tests of study 2 comparing their results with those of the scales as: Functional Determination Scale of Quality of Life in MS patients; Modified Impact of Quality of Life Scale; Hospital Anxiety and Depression Scale; and Expanded Disability Status Scale (EDSS). In the analysis of the data collected, it can be seen that MS interferes in the quality of life in different domains and the study evidenced the importance of the care with subjective symptoms such as fatigue and the psychological implications from the beginning of the diagnosis of MS to the maintenance of quality of life.

**Key words:** Multiple sclerosis. Cognition. Quality of life

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>Figura 1 – Processo de identificação e seleção dos artigos.....</b>	<b>17</b>
<b>Figura 2 – Distribuição percentual de publicações por ano.....</b>	<b>188</b>



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	<b>- Distribuição de 144 artigos por base de dados .....</b>	<b>17</b>
<b>Tabela 2</b>	<b>- Distribuição dos artigos científicos por periódico .....</b>	<b>19</b>
<b>Tabela 3</b>	<b>- Dados Demográficos da Amostra Total.....</b>	<b>20</b>
<b>Tabela 4</b>	<b>- Descrição dos estudos selecionados que realizaram avaliação neuropsicológica na sua metodologia. ....</b>	<b>22</b>
<b>Tabela 5</b>	<b>- Baterias mais frequentes usadas na avaliação de pessoas com EM.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 6</b>	<b>- Instrumentos mais utilizados nos artigos de 2013 até 2017 para pessoas com EM .....</b>	<b>36</b>
<b>Tabela 7</b>	<b>- Lista dos testes e suas respectivas funções avaliadas .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 8</b>	<b>- Dados demográficos e características clínicas .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 9</b>	<b>- Resultados da média dos testes cognitivos da amostra estudada e da esperada. ....</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 10</b>	<b>- Frequências da amostra com prejuízo em cada instrumento cognitivo.....</b>	<b>50</b>
<b>Tabela 11</b>	<b>- Resultados da análise de correlação dos dados demográficos com a avaliação cognitiva. ....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 12</b>	<b>- Tabulação cruzada das queixas cognitivas e alteração cognitiva.....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 13</b>	<b>- Alfa de Cronbach dos testes da avaliação .....</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 14</b>	<b>- Distribuição dos participantes por prejuízos nos subitens do DEFU.....</b>	<b>61</b>
<b>Tabela 15</b>	<b>- Distribuição dos participantes por prejuízos nos subitens do DEFU.....</b>	<b>62</b>
<b>Tabela 16</b>	<b>- Resultados da análise de correlação entre os testes cognitivos e índices de qualidade de vida DEFU.....</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 17</b>	<b>- Média do resultado geral DEFU por categorias do MFIS ....</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 18</b>	<b>- Resultados da análise de correlação entre HADS, MFIS, EDSS e índices de qualidade de vida – DEFU.....</b>	<b>65</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

A – *Abstract*

B – Bireme

BICAMS – *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*

BPA – Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção

BRB-N – *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological*

DEFU – Escala de determinação Funcional de Qualidade de Vida

EDSS – Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke

EM – Esclerose Múltipla

EMPP – Esclerose Múltipla Primária Progressiva

EMSP – Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

EMRR – Esclerose Múltipla Remitente Recorrente

FAMS – *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*

FV- Fluencia Verbal

FDT – Teste dos Cinco Dígitos

ROCF – Figura Complexa de Rey

HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

L – Lilacs

M – PubMed

MFIS – Escala Modificada de Impacto da qualidade de Vida

MSFC- Multiple Sclerosis Functional Composite Measure

N – Número da amostra

PASAT – *Paced Auditory Serial Addition Test*

QV – Qualidade de Vida

RAVLT – Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey

SDMT – *Symbol Digit Modalities Test*

SNC – Sistema Nervoso Central.

TCLE – Termo de consentimento Livre e Esclarecido

TMT-B – *Trail Making Test–Part B*

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução .....</b>	<b>11</b>
1.1 Objetivo geral .....	14
1.2 Metodologia geral .....	14
<b>Capítulo 1 .....</b>	<b>15</b>
<b>2. Avaliação Neuropsicológica em Adultos com Esclerose Múltipla: Revisão Sistemática .....</b>	<b>15</b>
2.1 Introdução .....	15
2.2 Método .....	15
2.3 Resultados .....	16
2.4 Discussão .....	36
2.5 Conclusão .....	39
<b>Capítulo 2 .....</b>	<b>41</b>
<b>3. Perfil Cognitivo de Adultos com Esclerose Múltipla .....</b>	<b>41</b>
3.1 Introdução .....	41
3.1.1 Memória .....	41
3.1.2 Velocidade de Processamento da Informação .....	42
3.1.3 Funções Executivas .....	43
3.1.4 Atenção .....	45
3.2 Materiais e Métodos .....	46
<b>3.2.1 Participantes .....</b>	<b>46</b>
3.2.2 Instrumentos .....	46
3.3 Análise Estatística de Dados .....	47
3.4 Resultados .....	48
3.4.1 Caracterização da Amostra .....	48
3.5 Discussão .....	53
3.6 Conclusão .....	56
<b>4. Qualidade de Vida e a Relação com a Cognição, Fadiga, Humor de Pessoas com Diagnóstico de Esclerose Múltipla .....</b>	<b>58</b>
<b>4.1 Introdução .....</b>	<b>58</b>
<b>4.2 Metodologia .....</b>	<b>58</b>
<b>4.2.1 Instrumentos .....</b>	<b>59</b>
<b>4.2.2 Análise dos Dados .....</b>	<b>60</b>

<b>4.3 Resultados .....</b>	<b>61</b>
<b>4.4 Discussão.....</b>	<b>65</b>
<b>4.5 Conclusão .....</b>	<b>68</b>
<b>5. CONCLUSÃO GERAL .....</b>	<b>69</b>
<b>Anexo A - Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS) .....</b>	<b>85</b>
<b>Anexo B - Determinação Funcional da qualidade de vida na Esclerose</b>	
<b>Múltipla .....</b>	<b>86</b>
<b>Anexo C – Escala de ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) .....</b>	<b>87</b>
<b>Anexo C (continuação) - Escala de ansiedade e Depressão Hospitalar</b>	
<b>(HADS) .....</b>	<b>88</b>
<b>Anexo D - Questionário Sociodemográfico .....</b>	<b>89</b>

## 1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma grave desordem autoimune que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC). Em suas diversas formas e fases ocorrem inflamação, desmielinização, perda axonal, destruição estrutural e atrofia neuronal. Há uma complexa etiologia multifatorial envolvendo interações entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. Apesar de vários pesquisadores terem feito menção à doença, coube a Jean-Martin Charcot em 1870 descrever as correlações de achados clínicos com a topografia da doença e relatar sobre o caráter flutuante dos sintomas (Riveira & Graça, 2016).

A portaria n° 493 do Ministério da Saúde do Brasil, no ano de 2010, relata que sua taxa de prevalência no país é de 15 casos para cada 100.000 habitantes, afetando usualmente pessoas entre 18 e 55 anos de idade e segundo o Atlas Mundial da EM (Browne, 2014), 2,3 milhões de pessoas no mundo são afetadas pela EM.

A EM é uma doença neurológica crônica, que aparece mais frequentemente em adultos jovens, sendo incomum seu início antes da puberdade e após 60 anos. Em relação à epidemiologia da EM, é mais comum em caucasianos (sendo considerada rara em orientais, negros e índios) e no sexo feminino. Alguns estudos estabeleceram gradiente de prevalência mais alta em áreas temperadas do globo, contudo, tal relato tem sido questionado (Oliveira, 1998).

O primeiro artigo de consenso na qual foi publicada uma visão geral dos fenótipos da EM foi a revisão empírica e de padronização da Sociedade Americana de EM realizada por Lublin e Reingold (1996). Este estudo apresentou formas clínicas bem definidas da EM: a) Surto-Remissão: episódios de exacerbação dos sintomas, que podem durar de uma ou duas semanas, seguidos de períodos de estabilização com duração de dois a três meses; b) Forma Progressiva-Secundária: inicia com a forma surto-remissão, mas é seguida de comprometimento progressivo, onde não ocorre melhoras dos sintomas; c) Forma Progressiva-Primária: desde o início da doença há comprometimento progressivo; e d) Forma Progressiva com Surtos: essa forma da doença é caracterizada com progressão desde o início com surtos claros de exacerbação dos sintomas, podendo ou não ter recuperação dos sintomas. Ou seja, ocorre uma progressão no período entre os surtos.

Os sintomas que ocorrem na EM são resultantes inicialmente de inflamações e de danos na bainha de mielina que envolvem os neurônios (desmielinização). Ocorrendo também perda axonal e redução dos oligodentrócitos nas lesões crônicas. Usualmente as lesões de EM estão localizadas ao redor de vasos de médio calibre, são redondas e ovais, apresentam limites bem definidos e exibem, por vezes, projeções em forma de dedo. Nas lesões focais a desmielinização está relacionada à inflamação, que são compostas por macrófagos e linfócitos (Lassmann & Wekerle, 2006 como citado em Ribeiro, 2011). Por muito tempo a EM foi considerada uma doença inflamatória da substância branca, entretanto, atualmente existem importantes evidências do envolvimento da substância cinzenta e do mecanismo de neurodegeneração, sendo estes parcialmente independentes do processo de inflamação. Esse mecanismo cria danos permanentes e relacionados com incapacidades cognitivas e físicas (Rojas, 2016).

As manifestações clínicas e o curso evolutivo da EM são bastante diversificados, ocasionando dificuldades no delineamento do prognóstico de pacientes. Entre as manifestações estão o comprometimento motor e alterações sensoriais, emocionais e cognitivas.. Sendo que o comprometimento cognitivo pode estar presente em 13% a 65% dos pacientes com EM (Oliveira, 1998). A disfunção cognitiva, segundo Rao (1991) e Gainotti (2006), em EM é caracterizada por déficits de atenção, memória episódica, memória de trabalho, velocidade de processamento de informação e funções executivas. Enquanto as áreas preservadas na maioria dos pacientes são a linguagem, orientação espacial e reconhecimento visual. Nesse contexto a neuropsicologia visa entender os comportamentos de pessoas com diagnóstico de EM relacionados com essas alterações cerebrais descritas acima.

Langton *et al.* (2011) relatam que prejuízos cognitivos de pacientes com EM afetam a qualidade e a satisfação de vida. De acordo com esses autores os determinantes importantes de qualidade de vida são: situação empregatícia e custos sociais associados, segurança na direção de automóveis, habilidade para concluir tarefas, atividades sociais, independência física, progresso da reabilitação, adesão ao tratamento e saúde mental. Pessoas com EM podem não ter consciência do seu déficit cognitivo e das dificuldades funcionais de modo geral ou muitas vezes não os relatam de forma adequada (Oliveira, 1998).

A neuropsicologia é definida por Lezak (1995) como a área das neurociências que estuda as disfunções cerebrais e suas relações com o comportamento e a cognição. Tal método consiste na investigação de funções cognitivas e de comportamento, por meio da administração de técnicas como entrevistas, observações e instrumentos quantitativos/qualitativos das funções que compõem a cognição, que envolvem a memória, funções executivas, atenção, percepção, linguagem e raciocínio (Mader-Joaquim, 2010).

Em estudo sobre alterações cognitivas em cinquenta e quatro indivíduos brasileiros com esclerose múltipla do tipo surto-remissão e controles pareados por sexo, idade e nível educacional (Negreiros, 2011), observou-se que 59,2% dos pacientes apresentaram algum tipo de comprometimento cognitivo quando comparado com o grupo controle. Os resultados da avaliação neuropsicológica mostraram disfunção executiva, da memória verbal de longo prazo e da velocidade de processamento da informação. A deficiência cognitiva pode interferir na capacidade dos pacientes de aderirem à medicação e, assim, possibilitar novos surtos (Devonshire *et al.* 2016).

Com o intuito de identificar as relações entre esclerose múltipla e alterações cognitivas de atenção, memória e percepção, Freitas e Cilene (2012), avaliaram 28 pacientes atendidos em um centro de referência. Constataram que pelo menos uma das funções avaliadas estava comprometida em todos os pacientes, independente da forma clínica da doença. Concluíram que 21,4% apresentaram alteração da percepção visual e da organização visuoespacial; 89,2% tinham diminuição da memória de trabalho e 85,7% prejuízo da memória de curto prazo. Complementando os estudos anteriores, Barroso *et al.* (2013) mostraram os resultados de avaliações cognitivas de 24 pessoas com diagnóstico de EM, concluíram que 25% dos pacientes apresentaram déficit de memória verbal e 62,5% apresentaram algum prejuízo nas funções executivas de planificação, organização espacial, evocação e aprendizagem.

Considera-se assim fundamental o melhor conhecimento do perfil neuropsicológico em pessoas com EM para a compreensão dos prejuízos cognitivos dessa população. Elucidar os distúrbios cognitivos, relacionados com a atenção, memória e funções executivas, é importante para a conscientização de profissionais, pacientes e familiares; além de possibilitar o tratamento precoce e observar os efeitos da cronificação ou remissão dos sintomas ao longo do tempo. Os sintomas cognitivos

na EM frequentemente, têm impacto psicossocial, laboral e, conseqüentemente, na qualidade de vida.

### 1.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem por objetivo geral estudar a relação entre o perfil cognitivo e de qualidade de vida em adultos com diagnóstico de EM. Por objetivos específicos visa investigar as principais variáveis que afetam a qualidade de vida e identificar o perfil neuropsicológico de adultos com diagnóstico de EM.

### 1.2 Metodologia geral

A presente pesquisa consistiu de três estudos articulados para alcançar os objetivos apresentados. O estudo 1 consistiu numa revisão sistemática da literatura com objetivo de identificar e discutir os instrumentos de avaliação neuropsicológica utilizados em pessoas com EM na literatura (capítulo 1). O estudo 2 apresentou um caráter descritivo onde as funções cognitivas foram investigadas para análise do perfil cognitivo de pessoas com EM (capítulo 2). O terceiro estudo visou relacionar as variáveis cognitivas com a fadiga, o humor e a qualidade de vida em pessoas com EM (capítulo 3). Essa pesquisa teve como atributo na coleta de dados a utilização de técnicas padronizadas de avaliação neuropsicológica. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde/UFPR (Parecer CEP/SD-PB. nº 2435253).



## Capítulo 1

### 2. Avaliação Neuropsicológica em Adultos com Esclerose Múltipla: Revisão Sistemática

#### 2.1 Introdução

A esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa que causa danos físicos, sensoriais e psicológicos, gerando várias deficiências. Estudos também tem apontado que a EM pode interferir no funcionamento cognitivo, sendo que 65% das pessoas com diagnóstico de EM descrevem algum nível de disfunção (Patti *et al.*, 2015).

Os comprometimentos cognitivos mais relatados são a percepção visuoespacial, memória visual, memória verbal, atenção, funções executivas, memória de trabalho, fluência e velocidade de processamento. A neuroimagem revelou uma variedade de correlatos neurais para os comprometimentos cognitivos, entre eles a atrofia cerebral, a carga total de lesão e a presença de lesões corticais (Rinaldi *et al.*, 2010; Lanz, Hahn, & Hildebrandt, 2007; Benedict *et al.*, 2004). Essas disfunções cognitivas geram efeitos adversos nas atividades sociais e laborais, devido a dependência física, perda de emprego, disfunção sexual e baixa qualidade de vida (Özakbaş 2015; Leavitt, Tosto & Riley, 2018).

Devido à frequência de prejuízos cognitivos e do impacto desses prejuízos no cotidiano, percebe-se a importância de a avaliação neuropsicológica acompanhar o exame neurológico e colaborar na tomada de decisão terapêutica. Por isso se faz necessário a pesquisa de ferramentas utilizadas para avaliação do comprometimento cognitivo em pessoas com diagnóstico de EM. A partir do exposto, este estudo teve como objetivo identificar e discutir os instrumentos de avaliação neuropsicológica utilizados recentemente na EM.

#### 2.2 Método

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura científica, com objetivo de estudar a avaliação da cognição de adultos com diagnóstico de EM. Visto a importância da atualização da área e que as revisões sistemáticas podem ser usadas como base para práticas clínicas.

Foi realizada uma busca nas bases de dados BIREME, LILACS, PePSIC, PubMed, e SciELO. Os seguintes descritores foram incluídos nesta pesquisa “multiple sclerosis”, “cognition”, “cognitive profile” e “neuropsychology”. A pesquisa em cada base de dados foi realizada com o descritor “multiple sclerosis” unido ao conector “and” e, então, ligado às demais palavras chaves selecionadas. A revisão sistemática foi restrita ao período de 2013 a 2017, com objetivo de pesquisar artigos recentes sobre o tema.

Na análise da revisão sistemática foi utilizado como auxílio procedimentos do método PRISMA para alcançar o objetivo da pesquisa. O fluxo das informações passou por diferentes fases do PRISMA, iniciando pela identificação, posteriormente a seleção e elegibilidade, por fim a inclusão (Juni & Egger, 2009).

As pesquisas selecionadas tiveram como critério de inclusão: (a) estudos empíricos nos quais a cognição foi avaliada em pessoas com diagnóstico de EM; (b) artigos publicados em periódicos científicos que apresentam descrição dos testes neuropsicológicos. Os critérios de exclusão foram: (a) Amostras compostas de pessoas com diagnóstico de EM e comorbidades; (b) Amostras com faixa etária abaixo de 12 anos; (c) ausência de especificações sobre instrumentos neuropsicológicos utilizados; (d) estudo de casos. A aplicação dos critérios e a escolha dos artigos foi realizada por meio da leitura dos títulos, palavras chaves, resumos e pelo método de cada pesquisa.

### 2.3 Resultados

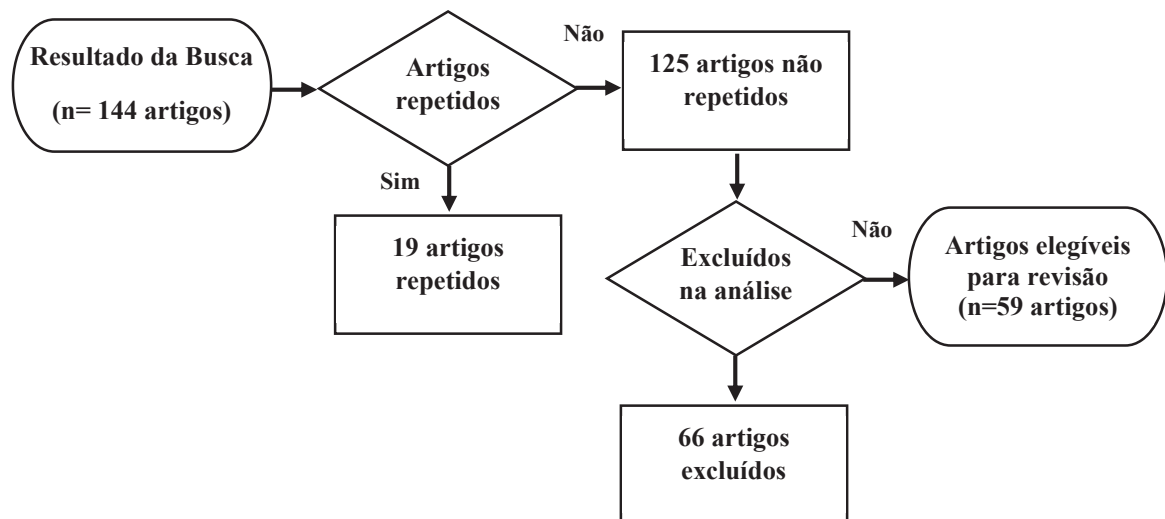
A busca em todas as bases de dados resultou em 144 artigos que aplicados os critérios de inclusão e exclusão, resultaram em um total de 59 artigos a serem avaliados. A base de dados PubMed foi a que mais apresentou artigos indexados, resultando num total de 44 artigos a serem avaliados, em listagem inicial de 80 artigos encontrados. Seguindo a ordem decrescente, a segunda base de dados com maior inclusão de estudos foi a BIREME, com dez artigos selecionados num total de 42 que foram encontradas na base. A pesquisa na Lilacs retornou 14 artigos, dos quais 5 foram selecionados. A Scielo listou 6 artigos e nenhum foi selecionado. Por fim, a busca na base Pepsic não encontrou resultados para a pesquisa (Tabela 1).

Tabela 1  
Distribuição de 144 artigos por base de dados

Base de dados	N Total	N Selecionado	%
PubMed	80	44	74,57
Lilacs	14	5	8,47
BIREME	42	10	16,94
Scielo	8	0	-
Pepsic	0	0	-

Nota. Fonte: Dados coletados para revisão sistemática.

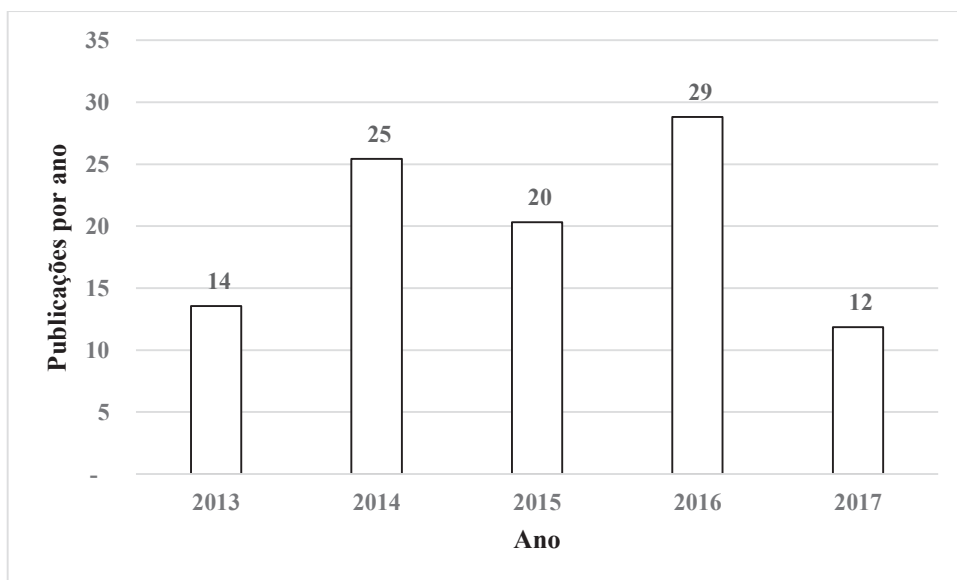
Entre os artigos excluídos, 19 eram repetidos e os demais não estavam dentro dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. A maior porcentagem dos artigos eliminados não utilizava na sua metodologia testagem neuropsicológica. Sendo que a maioria dos artigos excluídos com enfoque em reabilitação cognitiva utilizaram como parâmetro de melhora exclusivamente ressonância magnética funcional para análise das mudanças funcionais e estruturais do cérebro. Também foram excluídos em grande porcentagem artigos que tiveram como enfoque outras doenças autoimunes e avaliação psicológica em outros contextos que não o neuropsicológico. Dois artigos não foram encontrados na íntegra para análise. O fluxograma geral dos artigos incluídos na pesquisa encontra-se na Figura 1.



**Figura 1.** Processo de identificação e seleção dos artigos

Fonte: Dados de estudo. Fluxograma geral dos artigos incluídos na pesquisa.

Durante o período estudado a média de artigos publicados anualmente foi de 11,8 artigos/ano. Em 2016 obteve-se a maior quantidade de artigos publicados, somando 17 artigos, com total de 29 % das publicações pesquisadas (Figura 2).



**Figura 2.** Distribuição percentual de publicações por ano.

Fonte: Dados de estudo.

Os 59 artigos científicos encontrados, foram publicados em 34 periódicos diferentes. Tais artigos se encontram nas áreas de: medicina, fisioterapia, enfermagem e psicologia. Dentre as revistas, a área de medicina recebeu maior porcentagem, sendo que 16 tinham enfoque na neurologia, 2 revistas eram específicas sobre EM e outras 2 sobre doença autoimune de forma geral. Nenhuma revista brasileira foi identificada que se dedique apenas para EM, mas duas revistas brasileiras apareceram na lista com artigos sobre o tema: Arquivos de Neuro-Psiquiatria e Fisioterapia em movimento (Caneda, Vecino, Figueiredo, Polachini & Prado, 2016). Arquivos de Neuro-Psiquiatria é publicado pela Academia Brasileira de Neurologia e a revista Fisioterapia em Movimento pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (Tabela 2).

**Tabela 2**  
Distribuição dos artigos científicos por periódico

Revista / Periódico	N	%
Multiple Sclerosis Journal	8	13,6
Journal of Neurology	4	6,8
Neurology	4	6,8
Arquivos de Neuro-Psiquiatria*	3	5,1
Journal of the Neurological Sciences	3	5,1
Multiple Sclerosis and Related Disorders	3	5,1
Plos One	3	5,1
Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	2	3,4
BioMed Central Neurology	2	3,4
Clinical Neurophysiology	2	3,4
Restorative Neurology Neuroscience.	2	3,4
Acta Neurologica Scandinavica	1	1,7
BMC Research Notes	1	1,7
Brain Imaging and Behavior	1	1,7
Clinical Rehabilitation	1	1,7
European Neurology	1	1,7
Fisioterapia em Movimento *	1	1,7
International Journal of Molecular Sciences	1	1,7
International Journal of Psychology	1	1,7
Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology	1	1,7
Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology	1	1,7
Journal of neuroengineering and rehabilitation BioMed Central Ltd	1	1,7
Journal of Neuroscience Nursing	1	1,7
Journal of Neuroimmunology	1	1,7
Lancet Neurology	1	1,7
Magnetic Resonance Imaging	1	1,7
Neural Plasticity	1	1,7
Neurocase: The Neural Basis of Cognition	1	1,7
Neurodegenerative disease management	1	1,7
Neurorehabilitation and Neural Repair	1	1,7
Psychopharmacology (Berl)	1	1,7
Radiology	1	1,7
Rehabilitation Psychology	1	1,7
Revista Médica De Chile	1	1,7
Total	59	100

Nota. Fonte: Dados coletados para revisão sistemática.

\*Publicações brasileiras.

Após a análise do conjunto de 59 artigos selecionados, observou-se que a somatória total dos artigos pesquisados de pacientes, clinicamente diagnosticado com EM, foi de 4221, cujas idades variam entre 12 até 78 anos, com média de 39,55 anos

de idade. Sobre o tempo de evolução da doença foi calculada uma média de tempo de 10,46 anos, com o máximo de tempo de 20 anos e no mínimo 7 meses de diagnóstico. A média de tempo de escolaridade obtida nos artigos foi de 13,78 anos, todavia, 23 estudos não citaram o nível de estudo da sua amostra, mesmo sendo uma variável influenciável na avaliação cognitiva (Tabela 3).

Tabela 3

**Dados Demográficos da Amostra Total**

<b>Dados Demográficos</b>	<b>Total</b>
Média da Idade (anos)	39,55
Média da Educação (anos)	13,78
Duração média da doença (anos)	9,68
<b>Tipos Clínicos de EM*</b>	<b>Total</b>
RRMS	51 (86%)
SPMS	30 (50%)
PPMS	20 (33%)
Média EDSS	3,29

*Nota.* EMRR = Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMSP = Esclerose Múltipla Secundária; EMPP = Esclerose Múltipla Primária Progressiva; EDSS = Escala Expandida do Estado de Incapacidade. As variáveis como idade, educação e tempo de diagnóstico são apresentadas com média e desvio padrão. E os tipos clínicos de EM foram obtidos ao expressar a proporção de cada tipo com o total de artigos.

Entre artigos que usaram metodologia experimental ou quase-experimental, 46 artigos utilizam controles, em que grupos de pacientes foram comparados ao aplicar ou não as intervenções propostas. Os experimentos foram realizados com pessoas com EM para fornecimento de padrões cognitivos comparativos. Houve também 2 artigos que fizeram estudos comparativos de pessoas com diagnóstico de EM e grupos de participantes com Neuromielite óptica e Comprometimento Cognitivo Leve.

A Tabela 4 permite visualizar cada artigo classificado, com objetivo, método e conclusão, além do subtipo clínico da EM e a Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) dos participantes. De forma geral percebeu-se que em relação ao subtipo clínico, 23 artigos focaram apenas na EMRR, 10 avaliaram 2 subtipos clínicos; e 17 avaliaram os três subtipos clínicos na pesquisa.

A EDSS é utilizada para quantificar o grau de incapacidades ocorridas durante a evolução da EM (Kurtzke, 1983). A EDSS foi utilizada em 44 estudos, compondo a média total dos artigos que utilizaram a escala de 3,36 pontos (DP=1,4). Os resultados evidenciaram valor mínimo de EDSS de 1 ponto mostrando que a amostra desta pesquisa estava sem incapacidades (Ehling *et al.*, 2015) até o máximo de 5,8 pontos

no EDSS (Ford-Johnson *et al.*, 2016) que representa pacientes que deambulam até 200 metros sem ajuda ou descanso e tem limitações nas atividades diárias. O estudo com maior pontuação de EDSS apareceu de uma população mais idosa ( $M=60,78$ ;  $DP=4,71$ ) com diagnóstico de EMSP. Sendo que os escores mais altos do EDSS serão de maior disfunção do quadro. O estudo de Pereira (2013), expõe uma correlação direta entre o grau de incapacidade medido pelo EDSS e o comprometimento das funções cognitivas.

Tabela 4

**Descrição dos estudos selecionados que realizaram avaliação neuropsicológica na sua metodologia.**

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Bilgi <i>et al.</i> (2015).	Avaliar se a melhora da depressão afeta a função cognitiva de pacientes com EM diagnosticados com depressão e disfunção cognitiva.	Os pacientes com depressão e disfunção cognitiva foram submetidos a psicoterapia de grupo por 3 meses e submetidos a avaliação cognitiva e escala de depressão antes e depois da intervenção.	EMRR, EMSP	5,58	Psicoterapia de grupo pode diminuir o comprometimento cognitivo em pacientes com EM.
Briken <i>et al.</i> (2014).	Investigar o potencial do exercício físico padronizado como uma intervenção terapêutica para EM progressiva.	Ensaio piloto randomizado para uma das três intervenções de exercícios (ergometria de braço, remo, ergometria de bicicleta) ou um grupo controle de lista de espera.	EMPP, EMSP	4,95	Indicou que o treinamento aeróbio é viável e pode ser benéfico para pacientes com EM
Cambren <i>et al.</i> (2014).	Testar a hipótese de que a fluoxetina retarda a fase progressiva da EM.	Estudo randomizado, controlado e duplo-cego. 120 pacientes foram tratados com fluoxetina ou placebo.	EMPP, EMSP		O teste Fluoxetina em pessoas com EM Progressiva possibilitou informações sobre os efeitos neuroprotetores em pacientes com EM progressiva
Campbell <i>et al.</i> (2016).	Avaliar a eficácia da reabilitação cognitiva domiciliar, informatizada e cognitiva.	Os pacientes foram randomizados para reabilitação cognitiva computadorizada usando o software RehaCom e os demais em condição controle. Analisados através de avaliação neuropsicológica e ressonância magnética funcional.	EMRR, EMSP	4,43	Este estudo apoia a hipótese de que a reabilitação cognitiva domiciliar, informatizada e cognitiva pode ser efetiva na melhoria do desempenho cognitivo.
Caneda <i>et al.</i> (2016).	Investigar a correlação entre o estado de incapacidade física de pacientes com EM e o comprometimento cognitivo, avaliado pelo BICAMS.	Foram calculados coeficientes de correlação (r) entre a EDSS e resultados dos testes do BICAMS em quarenta pacientes com diagnóstico definitivo de EM	EMRR	3,4	O BICAMS apresenta uma correlação significativa com a EDSS. Seu uso pode ser indicado como rotina.



Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Carr <i>et al.</i> (2014).	Avaliar a viabilidade e eficácia de um programa de recuperação de memória grupal combinando estratégias de compensação e restituição.	Programa de recuperação de memória grupal, composto por dez sessões de 1,5 horas, foi comparado com um controle de lista de espera.	EMRR, EMSP, EMPP		Não houve efeito significativo ao estimular a memória, mas houve um efeito significativo sobre o humor.
Cerasa <i>et al.</i> (2013).	Investigar a eficácia de programa de treinamento de atenção intensiva por computador, em pacientes com EM com déficits de atenção predominantes.	Estudo controlado aleatório duplo-cego, em que pacientes com EM foram submetidos a um programa de grupo experimental ou com uma intervenção placebo. Utilizado fMRI.	EMRR	2,5	Demonstra que a reabilitação cognitiva intensiva adaptada para pessoas com deficiência de habilidades afeta a plasticidade neural e melhora alguns aspectos dos déficits cognitivos em pacientes com EM.
Chan <i>et al.</i> (2017).	Investigação do efeito da Sinvastatina sobre cognitivo, neuropsiquiátrico e qualidade de vida.	Pesquisa com duração de 24 meses, duplo cego, controlado por placebo. Foram aleatoriamente atribuído: 80 mg de sinvastatina ou placebo. E realizado testes cognitivo, escalas neuropsiquiátricas e de qualidade de vida.	EMSP	5,8	Encontraram evidências de efeito positivo da sinvastatina na função do lobo frontal e na medida física de qualidade de vida.
Charvet <i>et al.</i> (2017).	Avaliar o treinamento em casa com um programa de treinamento cognitivo adaptativo on-line.	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, atribuídos aleatoriamente ao programa de recuperação cognitiva adaptativa ou controle ativo de jogos de computador comuns por 60 horas ao longo de 12 semanas.	EMPP, EMRR, EMSP	3,5	A remediação cognitiva adaptativa (realizado por computador) acessada a partir de casa pode melhorar o funcionamento cognitivo na EM.
Chiaravallotti <i>et al.</i> (2013).	Examinar a eficácia da Técnica da Memória de História modificada, em contexto de ensino de intervenção comportamental	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, com 10 sessões para facilitar a aprendizagem e habilidades de memória.	EMRR, EMPP, EMSP		A Técnica da Memória de História modificada é eficaz para melhorar o aprendizado e a memória na EM.

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Covey <i>et al.</i> (2017).	Para examinar os potenciais cerebrais relacionados ao evento durante uma tarefa de memória de trabalho visual n-back e testar a hipótese de que a função cerebral compensatória pode estar associada à variação no desempenho da tarefa.	Os potenciais cerebrais relacionados ao evento foram medidos em conjunto com a tarefa visual n-back. Foram também obtidas medidas comportamentais e medidas de desempenho neuropsicológico da memória de trabalho.	EMRR e EMSP	2,79	Os pacientes com esclerose múltipla reduziram a amplitude dos potenciais cerebrais relacionados ao evento em comparação com o grupo saudável durante o n-back.
	Investigar as mudanças de conectividade talâmicas após o uso de um programa de reabilitação cognitiva baseada em videogames.	Estudo foi dividido entre grupo de intervenção que realizou programa de reabilitação cognitiva baseada em videogames e grupo controle. Foram avaliados com testes neuropsicológicos e ressonância magnética funcional.	EMRR	2	Há relevância da regulação talâmica das redes cerebrais envolvidas na cognição e as mudanças na conectividade de rede de estado de apoio talâmica podem representar melhoria cognitiva associada a um programa de reabilitação cognitiva baseado em videogames.
Dehning <i>et al.</i> (2014).	Para examinar a relação entre a terceira largura do ventrículo e do tipo e frequência de violação ao dirigir veículo a motor em um coorte de pacientes com EM.	Estudo de coorte retrospectivo. Os dados sobre violações dos veículos a motor foram obtidos a partir de um banco de dados online. A atrofia talâmica para pacientes com EM foi determinado por meio da terceira medida da largura ventricular e foi realizada avaliação cognitiva.	EMRR	2,87	Há uma frequência aumentada de violações de veículos automóveis entre pacientes com EM e o número de violações, pode ser predito por atrofia cerebral talâmica.
Devonshire <i>et al.</i> (2016).	Avaliar a aderência ao tratamento de interferon $\beta$ -la durante 24 semanas usando um dispositivo eletrônico auto-injetor.	Estudo de um único braço, observacional. Os participantes receberam um inibidor RebiSmart® durante o estudo e foram treinados por uma enfermeira no uso adequado do dispositivo.	EMRR, EMSP	1,8	O uso do RebiSmart® está associado à alta aderência ao tratamento.

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Ehling R. <i>et al.</i> (2015).	Determinar os níveis séricos do Fator neurotrófico Derivado do Cérebro em pessoas iniciadas em acetato de glatiramer, em comparação com pacientes que permaneceram sem terapia.	Um grupo de pacientes foram iniciados no tratamento com acetato de glatiramer e outro ficou sem terapia. O acompanhamento durou 24 meses e nesse período foi realizadas avaliações padronizadas.	EMRR	1	Os achados não suportam um grande impacto do tratamento com acetato de glatiramer em marcadores paraclínicos de neuroproteção em RRMS.
Eijlers <i>et al.</i> (2017).	Para investigar como mudanças na hierarquia da rede funcional determinam comprometimento cognitivo na EM.	Foram submetidos a ressonância magnética estrutural, fMRI e testes neuropsicológicos extensivos. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: comprometidos cognitivamente, com comprometimento cognitivo moderado e preservados cognitivamente.	EMPP, EMRR, EMSP	3	Os pacientes com EM com comprometimento cognitivo mostram alterações de marca registrada na hierarquia de redes funcionais com maior importância relativa (centralidade) da rede de modo padrão.
Ernst <i>et al.</i> (2015).	Examinar a eficácia de um programa de facilitação baseado em imagens visuais mentais no funcionamento de memória autobiográfica e do pensamento episódico futuro.	Estudo controlado aleatoriamente, em que pacientes com comprometimento de memória autobiográfica e do pensamento episódico futuro foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: experimental, controle verbal e grupo sem intervenção intermediária.	EMRR	2,63	A avaliação mostrou uma melhoria significativa do desempenho de memória autobiográfica e do pensamento episódico futuro apenas para o grupo experimental.
Figueiredo <i>et al.</i> (2016).	Comparar o desempenho de indivíduos com a forma EMRR com um grupo de sujeitos saudáveis utilizando a MSFC.	Foram utilizados os três testes que compõem a MSFC para avaliação da marcha, função motora de membros superiores e cognição. Para aferir os dados utilizou-se o teste t de Student e o Teste de Mann-Whitney.	EMRR		A aplicação dos testes da MSFC mostrou-se de grande valia para mensurar possíveis comprometimentos motores e cognitivos de pacientes com EMRR.
Ford-Johnson <i>et al.</i> (2016).	Avaliar a eficácia do modafinil para o tratamento de novas aprendizagens, déficits de memória e fadiga na EM.	Estudo de cruzamento aleatório e duplo cego.	EMPP, EMRR, EMSP	7,9	Esses achados sugerem que o modafinil pode melhorar os aspectos de cognição em pessoas com EM e pode ser um complemento eficaz para intervenções de reabilitação clínica.

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Gich <i>et al.</i> (2015).	Avaliar a eficácia da MS-Line !	Estudo piloto randomizado, controlado, em que as pessoas foram distribuídas aleatoriamente para um grupo com reabilitação cognitiva e um grupo controle.	EMRR, EMSP	2,7	Os resultados sugerem que MS-Line! é eficaz na melhoria do comprometimento cognitivo em pacientes com EM.
Hanssen <i>et al.</i> (2015).	Investigar os efeitos da reabilitação cognitiva sobre o enfrentamento cognitivo, bem-estar psicológico e aspectos psicológicos da qualidade de vida relacionada à saúde.	Ambos os grupos (intervenção e controle) foram submetidos à avaliação neuropsicológica e participaram da reabilitação multidisciplinar.	EMRR, EMPP, EMSP	4,3	A reabilitação cognitiva multicomponente administrada no contexto da reabilitação multidisciplinar pode melhorar o bem-estar psicológico ea qualidade de vida relacionada a saúde.
Henneghan <i>et al.</i> (2017).	Comparativo do questionário com testes neuropsicológicos.	Pessoas com EM matriculadas em um ensaio controlado randomizado forneceu dados demográficos e preencheram o PDQ juntamente com medidas de sintomas depressivos e testes neuropsicológicos	EM		O total de PDQ é uma medida confiável de déficits cognitivos percebidos em pessoas com EM - pode ser administrado em aproximadamente 5 minutos e é facilmente marcado.
Hoang <i>et al.</i> (2016).	Determinar se o treinamento em etapas pode melhorar as medidas físicas e neuropsicológicas associadas a quedas na EM.	Pessoas com EM e incapacidade moderada participaram de um estudo controlado randomizado com grupo de intervenção.	EMRR, EMPP, EMSP	4,15	O programa de capacitação é viável, seguro e eficaz para melhorar o equilíbrio, a coordenação e o desempenho funcional em pessoas com EM
Hughes <i>et al.</i> (2015).	Determinar a associação entre domínios únicos de comprometimento cognitivo e integração comunitária em indivíduos com EM.	Empírico. Coleta randomizada. Análise transversal de avaliação neuropsicológica objetiva e dados de autorrelato.	EMPP, EMRR	4,1	As intervenções clínicas para aumentar a integração da comunidade em indivíduos com EM podem se beneficiar de abordar o comprometimento cognitivo objetivo e subjetivo integrando abordagens de reabilitação cognitiva com estratégias auto eficientes.

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Janssen <i>et al.</i> (2015).	Determinar a viabilidade de um programa de treinamento <i>Hybrid Variable-Priority Training</i> e avaliar o sucesso deste paradigma de treinamento para provocar amplos efeitos de transferência cognitiva.	Foi capitalizado as modalidades de treinamento multimodal oferecidas pela plataforma Space Fortress, comparamos a intervenção baseada em estratégias de Hybrid Variable-Priority Training com um grupo de controle da lista de espera.	EMRR	2,77	Existe uma viabilidade de uma abordagem de treinamento multimodal, usando a estratégia Hybrid Variable-Priority Training, mas não possuía transferência ampla para múltiplos domínios de funcionamento cognitivo.
Jensen <i>et al.</i> (2016).	Examinar efeito da Fampridina-SR sobre a força muscular. Mostrar os resultados sobre a liberação lenta da Fampridina - SR sobre a capacidade funcional dos membros inferiores, superiores e função cognitiva.	Estudo Randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Ensaio de grupo paralelo precedidos de fase de enriquecimento aberto.	EMPP, EMRR, EMSP	5,6	A avaliação da dinamometria mostrou contração voluntária máxima e taxa de desenvolvimento de força melhorados em pessoas com EM tratadas com SR-Fampridine em comparação com placebo.
Kappos L. <i>et al.</i> (2016)	Avaliar o início do tratamento de fíngolimod em pacientes com EMRR.	Estudo duplo cego, randomizado, com triagem de 6, 12 e 24 meses. E comparar a eficácia e a segurança de duas doses orais de fíngolimod (0,5 e 1,25 mg / dia) com placebo em pacientes.	EMRR		No prazo de 6 meses após a iniciação, os benefícios de tratamento de Fíngolimode foram evidentes em medidas-chave de doença focal e difusa, bem como sobre aspectos da função cognitiva.
Koenig <i>et al.</i> (2014).	Avaliar as associações entre a atrofia do hipocampo e as medidas da função cognitiva, a relação de transferência de magnetização do hipocampo e as medidas de difusão do fôrnix.	Participaram de testes cognitivos e escaneamento, incluindo imagens de difusão de alta resolução espacial e varredura T1-MPRAGE pessoas com EM e controles.	EMRR e EMSP	1,5	Estes resultados destacam o papel do hipocampo na disfunção cognitiva em pacientes com EM e sugerem que as medidas de atrofia do hipocampo podem ser usadas para capturar aspectos da progressão da doença.
Kuusisto, <i>et al.</i> (2016)	Avaliar se o desempenho cognitivo difere entre indivíduos com EM e seus co-gêmeos assintomáticos.	Dezesseis pares de gêmeos discordantes para EM recrutados foram estudados neurologicamente e com uma bateria abrangente de testes neuropsicológicos.	EMRR, EMSP, EMPP	3,9	O desempenho cognitivo pode ser parcialmente desenvolvido e regulado tanto por genes quanto por meio de um ambiente compartilhado.

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Leavitt <i>et al.</i> (2014).	Identificar tratamentos comportamentais eficazes para melhorar a memória.	Tratamento comportamental de 10 sessões da técnica Memória de História Modificada, foram estudados em um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo.	EMRR, EMPP, EMSP		Evidência de eficácia de uma intervenção comportamental para impactar a integridade de redes neurais que servem para funções de memória em pessoas com EM.
Maarouf <i>et al.</i> (2017).	Para investigar se o acúmulo total de sódio no cérebro, avaliado pela MRI da Na, está associado ao déficit cognitivo na EMRR.	89 participantes foram matriculados no estudo e classificados como prejudicados cognitivamente se eles falharam pelo menos em 2 tarefas cognitivas. A MRI foi realizada para obter a concentração total de sódio nos diferentes compartimentos cerebrais.	EMRR	1,5	Na EMRR a acumulação total de sódio no GM está melhor associada ao comprometimento cognitivo do que a atrofia da substância negra e a acumulação total de sódio em pacientes com comprometimento cognitivo está localizada principalmente no neocórtex.
Maghzi <i>et al.</i> (2014).	Estudar a associação entre as alterações na MRI e os resultados clínicos no início da EM.	Os pacientes com EM em até 12 meses de início foram matriculados e seguidos até 3 anos. Foi realizado testes cognitivos e comparações com RMI.	EM		As medidas do volume da lesão e do volume geral do cérebro foram associadas a diferentes medidas de resultado clínico a longo prazo no início da EM.
Magnin <i>et al.</i> (2015).	Avaliar os efeitos da fampiridina em fluências verbais em pacientes com EM.	Avaliações de fluência verbal foram repetidas duas vezes antes do tratamento com fampiridina e duas vezes após tratamento com fampiridina.	EMPP, EMRR, EMSP	5,3	A fampiridina pode ter um efeito pró cognitivo seletivo sobre a fluência fonológica na EM.
Mäntynen <i>et al.</i> (2014).	Determinar os efeitos da reabilitação neuropsicológica orientada para a estratégia na EM.	Sujeitos com déficits de atenção subjetivos e objetivos foram randomizados em uma intervenção e um grupo de controle. Os pacientes do grupo de intervenção receberam reabilitação neuropsicológica uma vez por semana e foi realizado avaliação cognitiva.	EMRR		A reabilitação neuropsicológica orientada para a estratégia não melhorou o desempenho cognitivo, mas reduziu os déficits cognitivos percebidos na EM.



Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Martínez-González e Piqueras. (2014).	Estudo da eficácia da terapia cognitivo-comportamental e reabilitação neuropsicológica com base em um plano individualizado.	Acompanhamento a longo prazo de uma intervenção combinada cognitivo-comportamental e neuropsicológica em uma mulher de 19 anos com esclerose múltipla, avaliando neuroimagem funcional, testes neuropsicológicos e psicométricos.	EMRR		Evidências relevantes sobre a importância da terapia cognitivo-comportamento combinado com tratamento neuropsicológico para tratar sintomas cognitivos e emocionais.
Mattioli <i>et al.</i> (2016).	Testar se a combinação de treinamento de atenção com Estimulação Tracraniana de Corrente Contínua sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo pode melhorar a eficácia do treinamento.	Pessoas com EM prejudicadas na atenção e velocidade do processamento de informações realizaram treinamento cognitivo durante Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua. As avaliações neuropsicológicas foram realizadas na linha de base, após o tratamento e seis meses depois.	EMRR	2,5	A Estimulação Tracraniana de Corrente Contínua sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo durante o treinamento cognitivo promove melhorias na atenção e função executiva e reduz a duração do tratamento.
Mäurer <i>et al.</i> (2013).	Avaliar a eficácia da função da memória e da segurança da rivastigmina em pacientes com EM com déficits cognitivos.	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Foi comparado por análise de covariância os efeitos da rivastigmina e placebo.	EMRR, SPMS		Não foi possível mostrar uma melhoria significativa das funções da memória por rivastigmina em pacientes com EM cognitivamente comprometidos.
Mokhber <i>et al.</i> (2014).	Avaliar o efeito de várias terapias modificadoras da doença sobre a função cognitiva na EM.	Casos específicos de EM foram classificados aleatoriamente em três grupos de terapia modificadoras da doença (Avonex, Rebif e Betaferon) e o avaliado a cognição 12 meses após o tratamento.	EM	2,24	Diferentes tipos de terapia modificadoras da doença podem melhorar alguns aspectos da função cognitiva em pacientes com EM.
Morrow <i>et al.</i> (2013).	Avaliar a segurança e eficácia do Dimesilato de Lisdexanfetamina em pacientes com EM cognitivamente comprometidos.	Estudo duplo cego controlado por placebo. Foram randomizados 63 pacientes para 30 mg de Dimesilato de Lisdexanfetamina ou placebo e realizado avaliação cognitiva.	EMRR, EMSP	3,55	Os dados indicaram que Dimesilato de Lisdexanfetamina tem potencial para ser um tratamento eficaz para EM em pacientes com comprometimento cognitivo.

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Morrow e Rosehart. (2015).	Determinar se a anfetamina tem potencial de melhorar a velocidade de processamento prejudicada em pacientes com EM.	Estudo randomizado, controlado pré e pós dose de sais de anfetaminas misturados com liberação prolongada.	EMPP, EMRR, EMSP	3,5	Este estudo apoia anfetaminas misturadas com liberação prolongada como potencial tratamento para pacientes com EM com deficiência de velocidade de processamento.
Morrow <i>et al.</i> (2017).	Para determinar se Fampridine-SR objetiva melhora fadiga cognitiva.	Estudo duplo cego, controlado por placebo. Foram aleatoriamente atribuídos: Fampridine -SR (N=29) e placebo (n=31). Realizado teste cognitivo.	EMPP, EMRR, EMSP	3	Estudo não sugere que Fampridine-SR resulte em uma melhora significativa da Fadiga cognitiva em pacientes com EM.
Müller, <i>et al.</i> (2013).	Identificar os padrões de deterioração dependentes da doença comparando pacientes idosos com EMSP e idosos com comprometimento cognitivo leve.	Avaliação Neuropsicológica comparando 120 participantes pareados por idade, escolaridade e sexo, incluindo controles saudáveis (n = 40), pacientes com EMSP (n = 40) e pacientes com comprometimento cognitivo leve (n = 40).	EMSP		Testes neuropsicológicos podem ajudar a identificar patologia relacionada ao Alzheimer e em pacientes com EMSP.
Nogales-Gaete <i>et al.</i> (2014).	Descrever as características epidemiológicas e clínicas.	Revisão dos registros clínicos de 314 pacientes avaliados em centro de saúde entre 2008 e 2012.	EMPP, EMRR, EMSP	4	Foi observado comprometimento cognitivo em 34% dos avaliados.
Palm <i>et al.</i> (2016).	Estudar os efeitos da Estimulação por Ruído Aleatório Transcraniana, sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na atenção e dor neuropática.	Estudo randomizado, controlado por farsa, cruzado. Cada paciente recebeu aleatoriamente dois blocos da estimulação por ruído aleatório transcraniana (ativas ou falsas). Os pacientes foram avaliados quanto à dor, atenção e humor e foram submetidos a uma avaliação eletrofisiológica.	EMPP, EMRR, EMSP	4,2	O desempenho da atenção e as escalas de humor não mudaram após os estímulos.



Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Parada Fernández, <i>et al.</i> (2015).	Avaliar o tempo de reação e precisão de resposta no reconhecimento de expressões faciais das pessoas afetadas por EM e avaliar possíveis variáveis que podem modular o reconhecimento das emoções.	O estudo possui um desenho não-experimental transversal.	EMPP, EMRR, EMSP		Os sujeitos com esclerose múltipla enfrentam dificuldades no reconhecimento das emoções faciais e as diferenças de memória, atenção, velocidade de processamento e sintomatologia depressiva foram observadas em relação ao grupo controle.
Patti <i>et al.</i> (2013).	Avaliar os efeitos do interferão subcutâneo- 1a na cognição ao longo de 5 anos em pacientes ligeiramente incapacitado.	Acompanhamento de paciente que usaram interferão subcutâneo- 1a, por meio de ressonância magnética padronizada, exame neurológico e testes neuropsicológicos.	EMRR		Este estudo sugere que o interferão subcutâneo- 1a estabiliza ou atrasa o comprometimento cognitivo durante um período de 5 anos na maioria dos pacientes com EMRR leve.
Pavsic <i>et al.</i> (2015).	Avaliar o impacto da fampiridina na caminhada, função braço / mão, fadiga, função cognitiva, humor e qualidade de vida entre os respondedores.	Os avaliados foram tratados com 10 mg de fampiridina duas vezes ao dia. Os exames foram realizados antes do tratamento, após 14 dias e após 28 dias de tratamento.	EMPP, EMRR, EMSP	6	Os resultados do estudo destacam o potencial da fampiridina para melhorar a velocidade de caminhada, função braço / mão, fadiga física e cognitiva, humor e qualidade de vida. Não houve melhora objetiva da função cognitiva.
Pedullà <i>et al.</i> (2016).	Avaliar a eficácia do COGNI-TRAcK em pessoas com deficiência cognitiva com EM e investigar os efeitos de um treinamento cognitivo adaptativo vs. não adaptativo.	O estudo foi dividido em dois grupos, um com treinamento adaptativo dado pelo ajuste automático de dificuldade das tarefas, enquanto o grupo de controle foi treinado em níveis de dificuldade constante. Para controle foi utilizado avaliação neuropsicológica.	EMRR, EMSP	3,8	O COGNI-TRAcK é adequado e a carga de trabalho adaptativa é uma característica crucial que determina a eficácia do tratamento cognitivo, permitindo efeitos de transferência para vários domínios cognitivos e manutenção a longo prazo de resultados.

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Peyro Saint Paul L. <i>et al.</i> (2016).	Examinar a eficácia e a segurança a longo prazo da administração de memantina como tratamento sintomático de transtornos cognitivos.	Estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Os participantes foram atribuídos para receber memantina ou placebo durante 52 semanas.	EMRR	3,2	O tratamento inicial com memantina não é útil para o tratamento de distúrbios cognitivos e pode promover efeitos colaterais para pessoas com EM.
Roostaei <i>et al.</i> (2016).	Estudar a tolerabilidade e eficácia da terapêutica suplementar com melatonina.	Estudo clínico duplo-cego, randomizado, paralelo, controlado por placebo. Os pacientes foram designados para receber melatonina ou placebo durante 12 meses. E realizado exames clínicos, cognitivos e escala de depressão para acompanhamento.	EMRR	1,28	No tratamento com melatonina observou-se uma tendência de efeito benéfico no desempenho do MSFC e no subconjunto cognitivo da Escala de Impacto de Fadiga Modificada, mas não foi encontrado nenhum efeito em medidas de incapacidade funcional e desenvolvimento de lesões cerebrais.
Sandroff <i>et al.</i> (2014).	Avaliar o efeito da intervenção comportamental no desempenho cognitivo.	Estudo de ensaio controlado randomizado e examinou o efeito de uma intervenção comportamental de atividade física no desempenho cognitivo e ambulante entre pessoas com EM com status de incapacidade leve ou moderada.	EMRR		Sugere que a atividade física pode ter efeitos específicos na cognição e efeitos não específicos sobre o desempenho ambulante nesta população.
Sandroff <i>et al.</i> (2016).	Pesquisar se o aumento da temperatura corporal do núcleo anula o efeito da melhora da cognição devido a atividade física.	Pessoas termossensíveis com EM, completaram 20 minutos de exercícios intensivos de esteira. O aumento da temperatura corporal do núcleo e controle inibitório foram medidos.	EMRR	3	Os aumentos relacionados temperatura corporal do núcleo durante exercícios não anulam os potenciais benefícios no controle inibitório na EM.
Settle <i>et al.</i> (2014).	Avaliar a viabilidade de avaliação cognitiva a distância usando as métricas de avaliação neuropsicológica automatizada e a prova de modalidades de dígitos de símbolos.	Foi realizada uma avaliação presencial e outra à distância (os testes cognitivos foram administrados pelo computador)	EMPP, EMRR, EMSP		Demonstrou que podem ser obtidos resultados válidos ao avaliar pacientes a distância usando Automated Neuropsychological Assessment Metrics.

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Sundgren <i>et al.</i> (2015).	Explorar se o comprometimento cognitivo na EMRR está associado a função neural anormal e se há evidência de mecanismos compensatórios neurais.	O potencial cerebral relacionado ao evento (P300) e o tempo de resposta foram registrados com tarefas de reação visual e auditiva. A função cognitiva foi avaliada com uma bateria de teste de 18 itens.	EMRR	2,7	Pacientes com baixa amplitude de P300 e tempo longo de resposta foram mais frequentemente prejudicados cognitivamente. Isso indica que fatores gerais, como amplitude e velocidade do sinal, são limitantes para a função cognitiva em pacientes com EMRR.
Svenningsson <i>et al.</i> (2013).	Avaliar os efeitos do tratamento com natalizumab em fadiga relacionada à EM.	Estudo não controlado de um braço, em que sujeitos com EM utilizaram o natalizumab por 12 meses e foram avaliados por meio de questionários, escalas e testes neuropsicológicos.	EM	3,2	Natalizumab pode melhorar a fadiga relacionada à EM e outros parâmetros relacionados à qualidade de vida.
Vanotti <i>et al.</i> (2013).	Investigar o padrão cognitivo de pacientes com NMO e compará-lo com o desempenho de pacientes com EM.	Quatorze NMO, 14 EMRR e 14 pacientes controle saudáveis realizaram testes neuropsicológicos.	EMRR	2,2	Cinquenta e sete por cento dos pacientes com NMO e 42,85% daqueles com EM apresentaram desempenho anormal em pelo menos dois testes cognitivos.
Vanotti <i>et al.</i> (2014).	Determinar se os pacientes com EM têm dificuldades em uma tarefa de equivalência de estímulo e avaliar a relação potencial entre suas dificuldades e comprometimento cognitivo	Doze pessoas com EM e controles pareados completaram a tarefa de equivalência de estímulo e as pessoas com EM também realizaram uma avaliação neuropsicológica.	EMRR	1,3	A tarefa de equivalência de estímulo mostrou que os pacientes com EM apresentaram desempenho mais fraco e tempos de resposta mais lentos em comparação com os controles na tarefa de equivalência de estímulo.
Zecca <i>et al.</i> (2014).	Avaliar a satisfação e a adesão ao tratamento, as alterações comportamentais e de fadiga em pacientes mudaram para Interferon beta 1b em comparação com o tratamento com natalizumabe continuado.	Estudo prospectivo, randomizado, avaliado por cego, em grupo paralelo. Pacientes foram submetidos a aleatoriamente a tratamento de interferon beta 1b ou natalizumabe por 12 meses. E posteriormente foi realizado avaliação comportamental e de tratamento.	EMRR	3	O interferon beta B1 é viável na cessação natalizumabe na maioria dos pacientes. Parece ser associado a estabilidade substancial de parâmetros de fadiga.

Referências	Objetivos	Método	Subtipo Clínico	EDSS	Conclusão
Zhang <i>et al.</i> (2016).	Entender os mecanismos neurais subjacentes à deficiência cognitiva.	Foi plicado a difusão imagem de tensor e imagem de ressonância magnética morfolométrica para avaliar diferenças na integridade da substância branca e volume de matéria cinzenta entre pacientes com EM e com deficiência cognitiva.	EMRR	2,24	Pacientes com EM apresentaram anormalidades estruturais mais significativas. Desvantagens generalizadas da integridade de substância branca e a atrofia seletiva de substância cinzenta aparecem associadas a cognição prejudicada em RRMS.

*Nota:* BICAMS= Brief International Cognitive Assessment for Multiple sclerosis; EM = Esclerose Múltipla; EMRR = Esclerose Múltipla Remitente Recorrente; EMSP = Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; EMPP = Esclerose Múltipla Primária Progressiva; EDSS = Escala Expandida do Estado de Incapacidade; fMRI= Imagens de ressonância magnética funcional; MFSC= Multiple Sclerosis Functional Composite Measure MRI= Ressonância Magnética cerebral; NMO= Neuromielite Óptica; PDQ= Perceived Deficits Questionnaire;

Em relação aos instrumentos de avaliação cognitiva utilizados, a Tabela 6 apresenta dados sobre os instrumentos mais encontrados nessa pesquisa para avaliação cognitiva de pessoas com EM. A Tabela 05 apresenta as três baterias de avaliação mais frequentes utilizadas nos artigos: *Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis (BICAMS)*, *Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC)* e *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N)*.

Tabela 05

**Baterias mais frequentes usadas na avaliação de pessoas com EM**

Baterias	Testes	Funções avaliadas
BICAMS	SDMT	Velocidade de processamento da informação
	CVLT	Memória Verbal
	BVMT-R	Memória Visuoespacial
MSFC	Timed 25-Foot Walk	Marcha
	9-Hole Peg Test	Habilidade Manual
	PASAT	Memória de trabalho
BRB-N	SDMT	Velocidade de processamento da informação
	PASAT	Memória de trabalho

*Nota:* BICAMS= Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis; BRB-N= Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test; BVMT-R =Brief Visuospatial Memory Test; CVLT= California Verbal Learning Test; MSFC= Multiple Sclerosis Functional Composite Measure; PASAT=Paced Auditory Serial Addition Task;SDMT= Symbol Digit Modalities Test.

Outros testes específicos utilizados com mais frequência foram: *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*, *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*, Trail Making Test e Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). Em todos os artigos que o WAIS foi utilizado, foram selecionados subtestes específicos e não a escala geral, o subteste mais empregado foi Dígitos na ordem direta e inversa. A Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI) foi usada duas vezes. A tabela 6 também apresenta o número de estudos, os testes citados e os demais testes utilizados, com mais frequência, nas pesquisas.

Tabela 6  
**Instrumentos mais utilizados nos artigos de 2013 até 2017 para pessoas com EM**

Instrumentos	N de estudos
Paced Auditory Serial Addition Test	30
Symbol Digit Modalities Test	23
Trail Making Test	11
Wechsler Adult Intelligence Scale	11
Verbal Fluency Test	10
Controlled Oral Word Association Test	5
Stroop Test	5
Rey Auditory-Verbal Learning Test	5
Wisconsin Card Sorting Test	3
Wechsler Memory Scale	3
Escala Wechsler Abreviada de Inteligência	2
Mini-Mental State Examination	2

*Nota.* Fonte: Dados coletados para revisão sistemática.

Com exceção de uma pesquisa, que optou por avaliação cognitiva a distância, as demais fizeram avaliação presencial. Entre os estudos, 57 são prospectivos e 2 deles são retrospectivos com revisão de registros clínicos e pesquisa de banco de dados. Apenas um estudo, que não realizou intervenção, utilizou delineamento longitudinal, com acompanhamento ao longo de três anos por meio de testes cognitivos e comparações com ressonância magnética (Maghzi *et al.*, 2014). Enquanto que os 40 estudos que tinham como foco a intervenção (medicamentosa e reabilitação neuropsicológica), 95% fizeram acompanhamento longitudinal que variou de no máximo 5 anos até no mínimo 21 dias, utilizaram a avaliação neuropsicológica como parâmetro pós tratamento. Dentre os estudos que utilizam intervenção 7 utilizaram a ressonância magnética funcional em conjunto com a avaliação cognitiva para parâmetro dos resultados das intervenções.

## 2.4 Discussão

O presente estudo teve como foco discutir os instrumentos de avaliação neuropsicológica empregados em artigos publicados no período de 2013 até 2017. A pesquisa evidenciou uma grande variabilidade nos testes e formas de aplicação. O que corrobora os dados da revisão sistemática publicados no período de 1997 a 2009, que relatou uma ausência na uniformidade para bateria de avaliação cognitiva em EM

(Ferreira, 2010). Mostrando, que a avaliação neuropsicológica da EM ainda está em processo de construção e solidificação.

Três baterias se destacaram para avaliação de pessoas com diagnóstico de EM: BICAMS, MSFC e BRB-N. Tais baterias são breves, facilmente aplicadas e importantes na detecção precoce de casos que precisam de investigação completa. Percebeu-se nas pesquisas que os subtestes das baterias são tanto utilizados em conjunto como separados. As baterias que se limitam a avaliação cognitiva são a BICAMS e BRB-N, entretanto a BICAMS abrange três testes de diferentes funções (memória visual, memória verbal e velocidade de processamento), enquanto o BRB-N avalia, através de dois testes, a velocidade de processamento na modalidade visual e memória de trabalho na alça fonológica. Já a bateria MSFC analisa uma única função cognitiva que é a memória de trabalho, mas acrescenta a avaliação das funções motoras dos membros superiores e inferiores. A escolha das baterias dependerá dos objetivos da pesquisa e da necessidade da avaliação motora em conjunto.

O teste mais utilizado foi PASAT, que pertence as baterias MSFC e BRB-N para avaliação dos pacientes com diagnóstico de EM o qual foi aplicado em conjunto com escalas completas ou separadamente. O teste SDMT, foi o segundo mais utilizado na pesquisa, sendo que é o único teste que faz parte de todas as baterias cognitivas que são recomendadas especificamente para pessoas com EM, incluindo BRB-N e BICAMS já citados. O teste foi utilizado em conjunto com as baterias em 10 artigos (porcentagem) e acrescentado com outros testes neuropsicológicos por 12 artigos. Foi também utilizado em um artigo como único teste cognitivo na avaliação.

O PASAT e o SDMT avaliam de forma quantitativa a velocidade de processamento em pessoas com EM, sendo utilizados no trabalho de Stephen Rao desde 1980 (Rao, Leo, & Aubin-Farbert, 1989). Tal análise, com enfoque na velocidade de processamento, continua sendo realizada, o que foi possível observar em todos os artigos dessa revisão que utilizaram os mesmos testes. O prejuízo na velocidade de processamento é uma disfunção cognitiva frequentemente observada em pessoas com EM, que resulta em impacto significativo na qualidade de vida e foi considerada a melhor medida para discriminar pessoas com EM de controles saudáveis. Além disso, a velocidade de processamento está associada a prejuízos



secundários em outras funções cognitivas como memória e aprendizagem (Manca *et al.*, 2018).

Percebeu-se nas pesquisas da amostra que houve uma permanência e frequência similar no decorrer do tempo em relação aos dois testes. Sendo que esses testes foram utilizados tanto separadamente como na mesma testagem. Um possível fato da grande utilização do PASAT e SDMT é que eles fazem parte da maioria das baterias mais utilizadas para avaliação cognitiva de EM. Entretanto, estudos tem apontado o PASAT como um teste muito difícil e de alta resistência para a população geral. Possivelmente ele não seja o ideal para triagem, avaliação e seguimento da cognição em paciente com EM (Brooks *et al.*, 2011; Gow & Deary, 2004). Já em um estudo francês, sobre a detecção precoce de distúrbios cognitivos, mostrou que o SDMT apresenta sensibilidade de 74,2%, especificidade de 76,9% e a acurácia de 75,4%. O que faz o SDMT colaborar na seleção de pacientes para bateria cognitiva mais completas (Deloire *et al.*, 2006).

Outro teste utilizado com frequência foi Trail Making Test que fornece também dados sobre a velocidade de processamento, mas seu enfoque nas pesquisas foi a função executiva de flexibilidade cognitiva. Em todos os artigos foi utilizado em conjunto com no mínimo mais cinco testes ou em protocolos maiores como de 15 testes cognitivos, mostrando que seu enfoque não foi de rastreio cognitivo, mas de aprofundamento e com bateria completas. O estudo das funções executivas em pessoas com EM é relativamente recente, sendo que as primeiras pesquisas que abordam essas funções foram publicadas na década de 1980.

Pesquisa realizada por Cerezo, Martín e Aladro (2015), teve como principal objetivo analisar o perfil de alteração das funções executivas em uma amostra de 100 pessoas com EM. Entre outros testes (Verbal Fluency Test, Stroop Test Teste, Wisconsin Card Sorting Test e WAIS), utilizou o Trail Making Test e concluiu que os componentes mais prejudicados foram: flexibilidade cognitiva, inibição e capacidade de abstração, mostrando evidências de prejuízos das funções executivas em pessoas com EM, principalmente em estágios mais avançados. A pesquisa também descreveu que os pacientes com pior performance foram aqueles com formas clínicas progressivas e altos índices no EDSS.

Os dados normativos do teste PASAT e SDMT, para amostra brasileira, foram encontrados em conjunto com os estudos da escala MSFC e BICAMS espectivamente



e as pesquisas utilizaram grupo controle e grupo de pessoas com EM (Haase, Lima, Lacerda & Lana-Peixoto, 2004; Charles P. Tilbery; Maria Fernanda Mendes; Rodrigo Barbosa Thomaz; Bianca Etelvina Santos de Oliveira; George Luiz Ribeiro Kelian; Roberta Busch; Patrícia Príncipe Carvalho Miranda; Paula Caleffil; 2005; /// Carina Tellaroli Spedo 2017). A padronização do TMT não foi encontrada com amostra de pessoas com EM, entretanto, em relação a adultos saudáveis foi realizada uma padronização por Zimmermann, Cardoso, Kristensen e Paz Fonseca (2017), em que foi investigado os efeitos da idade e escolaridade no desempenho da tarefa.

Em relação aos testes de memória (Rey Auditory-Verbal Learning Test e Escala de Memória de Weschsler), percebeu-se que os mais utilizados são testes referendados na literatura. Entretanto, apenas quatro artigos utilizaram instrumentos para avaliação de memória. Todavia, a pesquisa de Rosti-Otajärvi e Hämäläinen (2014) mostra que aproximadamente 40% a 60% das pessoas com EM têm problemas de memória, sendo uma das funções mais afetadas.

Por fim, os estudos mostraram unanimemente disfunções cognitivas nos pacientes diagnosticados com EM. Os principais prejuízos cognitivos específicos citados nos artigos foram: memória verbal e visual, memória de trabalho, atenção, fluência verbal e funções executivas (controle inibitório e velocidade de processamento). Vários artigos referiram que pacientes com EM obtiveram escores menores em diversos testes neuropsicológicos se comparados com o grupo controle saudável. Tais deficiências cognitivas podem interferir na participação de atividades sociais e laborais. Além disso, observa-se a necessidade de acompanhar esse público de forma longitudinal para capturar aspectos da progressão da doença.

## 2.5 Conclusão

A revisão sistemática apresentada mostrou a importância da investigação das funções cognitivas em pacientes com EM. Todos os artigos pesquisados evidenciaram que pacientes com diagnóstico de EM estão associados com algum grau de disfunção cognitiva. As funções cognitivas específicas não mostram consenso ao serem citadas nos artigos, possivelmente devido a variações metodológicas das avaliações e a variabilidade das alterações anatômicas que ocorrem na EM.

As baterias breves mais utilizadas evidenciadas na revisão sistemática são BICAMS, MSFC e BNR-N. Já os testes mais utilizados na avaliação neuropsicológica

de paciente com EM são PASAT e SDMT, tendo enfoque na velocidade de processamento. A maioria das avaliações cognitivas (71%), visaram alguma intervenção, principalmente medicamentosa e de reabilitação

## Capítulo 2

### 3. Perfil Cognitivo de Adultos com Esclerose Múltipla

#### 3.1 Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica desmielinizante inflamatória do sistema nervoso central que pode se manifestar por diversos sintomas. Entre os sintomas apresenta-se déficits na cognição, incluindo alteração na memória, velocidade de processamento, funções executivas e capacidade atencional (Rao et al, 1991). Estudos sugerem que 43% a 70% das pessoas com diagnóstico de EM apresentam algum déficit cognitivo (Chiaravalloti, *et al*, 2013).

A neuropsicologia tem demonstrado potencial para o refinamento do conhecimento sobre o quadro clínico e de tratamento oferecido às pessoas com EM através da avaliação das funções cognitivas, dessa forma colabora para o melhor entendimento das relações entre lesões cerebrais e os sintomas comportamentais e cognitivos observados nessa patologia (Barroso *et al.*, 2013).

Nesse contexto, a presente pesquisa buscou investigar as características cognitivas em pessoas com EM. As funções cognitivas investigadas foram: memória, velocidade de processamento, funções executivas e capacidade atencional.

##### 3.1.1 Memória

A memória é uma faculdade cognitiva que envolve a capacidade de codificar, armazenar e, posteriormente, evocar as informações. Existem diferentes e complexos sistemas de memória, que podem ser classificados em relação ao conteúdo envolvido, nomeado de memória declarativa e memória não-declarativa. Também pode ser classificada segundo a duração, ou seja, a memória de curto-prazo e de longo prazo (Baddeley, Anderson & Eysenck 2011).

Problemas de memória são observados em torno 40%-60% das pessoas com diagnóstico de EM e tem um impacto importante do funcionamento diário (Rosti-Otajärvi & Hämäläinen, 2014). As alterações de memória são persistentes, incapacitantes e difíceis de tratar. Além disso, estão relacionadas a frustrações, aflição e alteração de humor para os pacientes, familiares e cuidadores (Feinstein, 2006).

A heterogeneidade na EM pode levar a diferentes manifestações das alterações de memória (Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca & Diamond, 2001). Sandry *et al.* (2018) relatam alterações na aquisição da memória em pacientes EM que estão relacionados com a má codificação inicial e com os processos de consolidação inicial enfraquecidos. Por outro lado, Rao (1989) identificou dificuldade na recuperação de informações em pacientes com EM, pois seu estudo evidenciou desempenho inferior na recordação livre, enquanto a memória de reconhecimento permaneceu intacta (Houtchens *et al.*, 2007).

Em relação a fisiopatologia por trás dos problemas de memória, estudo mostra danos comuns no hipocampo, como reduções em sua densidade sináptica e mudanças no sistema glutamatérgico (Muhlert *et al.*, 2014). Além das alterações do hipocampo, a atrofia do tálamo tem sido descrita em pacientes com EM e associada ao desempenho da memória episódica (Houtchens *et al.*, 2007).

### 3.1.2 Velocidade de Processamento da Informação

A velocidade de processamento da informação é um dos comprometimentos cognitivos mais frequentes e citados em pacientes com EM. A velocidade de processamento está relacionada a velocidade que a pessoa entende e reage a uma nova informação e geralmente é avaliada ao medir a quantidade de informação processada em uma unidade de tempo. Achados mostram que a desaceleração da velocidade de processamento teria um papel primário subjacente a outras funções cognitivas, como memória, aprendizagem, atenção, funções executivas e memória de trabalho. Tal constatação é importante para o desenvolvimento de estratégias de reabilitação apropriadas para pessoas com EM (Leavitt *et al.*, Riccitelli *et al.*, 2017; Manca, Sharrack, Paling, Wilkinson, & Venneri, 2018).

Van Schependom, D'Hooghe, Cleynhens, D'Hooge, Haelewyck, De Keyser e Nagels (2005) avaliaram o declínio cognitivo ao longo de 12 anos, com 514 pacientes, através da aplicação da Neuropsychological Screening Battery for MS (NSBMS) e do Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Concluíram que a velocidade de processamento é a função mais amplamente afetada pela EM e é a primeira função cognitiva a mostrar prejuízo. Observou-se em estudo transversal realizado por Demaree, DeLuca, Gaudino, & Diamond (1999), em 81 pessoas com EM comparado com 36 controles

saudáveis, que os pacientes com EM apresentaram velocidade significativamente inferior independente se o estímulo foi visual ou auditivo. Entretanto, quando foi dado um tempo maior para realizar a tarefa os pacientes apresentaram um desempenho semelhante ao dos controles. Assim os autores sugerem que os déficits são específicos de velocidade de processamento e não na precisão da tarefa. Os testes cognitivos usados nessa pesquisa foram Digit Vigilance Test, Wechsler Adult Intelligence Scale-Third (digit span e letter-number sequencing), Symbol Digit Modalities Test e California Verbal Learning Test.

A revisão sistemática da literatura, realizada por (Leavitt *et al.*, 2014; Riccitelli *et al.*, 2017; Manca *et al.*, 2018), teve a finalidade de esclarecer a relação entre o desempenho da velocidade de processamento e da conectividade estrutural e funcional do cérebro por meio da ressonância magnética em pessoas com diagnóstico de EM. Apesar da alta variabilidade dos resultados encontrados e de falhas metodológicas da literatura revisada houve uma tendência em correlacionar o desempenho da velocidade de processamento com a integridade microestrutural do corpo caloso na porção anterior e a conectividade funcional de áreas frontais. Entretanto, apesar dessas tendências não houve conclusões definitivas sobre a relação da conectividade cerebral e o declínio da velocidade processamento na EM.

### 3.1.3 Funções Executivas

As funções executivas são um conjunto de processos cognitivos que permitem de forma integrada que o indivíduo possa direcionar seu comportamento a uma meta. É necessário avaliar a eficiência e adequação dos comportamentos, mudando de estratégia quando necessário, resolvendo problemas e selecionando a melhor resposta (Seabra, Laros, Macedo, & Abreum, 2014). O estudo específico da EM relacionada a alterações das funções executivas (FE) é muito recente.

Em relação aos correlatos neuroanatômicos de funções executivas na EM, foi realizado um estudo com avaliação neuropsicológica e Imagem Estrutural e Funcional de ressonância magnética para explicar as alterações da FE na EM. Constituiu na avaliação de 26 pessoas com EM reincidente-remitente (com idade de 20 a 55 anos) e 32 indivíduos saudáveis de quatro centros de pesquisa. Os instrumentos utilizados na avaliação neuropsicológica foram os subtestes da Brief Repeatable Battery of

Neuropsychological Tests e o Wisconsin Card Sorting Test. Os resultados mostram ativação aumentada em uma rede frontoparietal, incluindo os dois tálamos, durante execução da tarefa de go/no-go. Concluíram assim que há um papel central do tálamo como uma estação de retransmissão no funcionamento executivo (Koini *et al.*, 2016).

Em relação as lesões desmielinizantes, característica neurológica típica da EM, Cortez, Duriez-Sotelo, Carrillo-Mora e Pérez-Zuno (2013) realizaram um estudo para correlacionar as lesões com o desempenho das funções executivas. Os testes utilizados, em 21 pacientes adultos, foram o Stroop e o Wisconsin Card Sorting Test, que avaliam a tendência em de fornecer respostas impulsivas (controle inibitório e a flexibilidade cognitiva respectivamente). Para a localização da lesão foi utilizado a ressonância magnética. O tempo de reação e o número de erros aumentaram em conjunto com a demanda cognitiva em cada seção do Stroop. No Wisconsin Card Sorting Test, 33,33% dos participantes obtiveram prejuízo moderado. As pontuações dos pacientes nos testes não apresentaram relação com as características das lesões desmielinizantes (localização, tamanho e número). Assim, as explicações das causas do comprometimento cognitivo precisam considerar vários outros fatores biopsicossociais.

Outro estudo investigou o funcionamento do córtex pré-frontal de pessoas com EMRR sem comprometimento cognitivo, por meio de um protocolo de troca de tarefa (Migliori *et al.*, 2017). Os pacientes tiveram pior desempenho que os controles nos testes de trocas, evidenciando prejuízo para reconfigurar um conjunto de tarefas, realizar uma nova tarefa e em se desvincular da tarefa anterior, mostrando assim déficit primário nos processos de controle executivo. Segundo os autores esse déficit pode estar relacionado com o comprometimento funcional do córtex pré-frontal, sendo que este é essencial para ajustar o comportamento de forma rápida e flexível em resposta a mudanças.

### 3.1.4 Atenção

A atenção é uma função cognitiva responsável em selecionar e organizar as informações, sendo assim uma habilidade de seleção de estímulos para processamento e de inibição de processamento de informações irrelevantes (Gazzaniga & Heatherton, 2005). Os déficits de atenção são sintomas incapacitantes da EM e estão relacionados com incapacidades na vida diária e do funcionamento social, pois os prejuízos atencionais suscitam uma redução de capacidade de manter e manipular informações na mente.

Esses prejuízos de processamento podem acometer as pessoas com EM no início da doença e gerar consequências de disfunção de memória e raciocínio abstrato (Schulz, KoppKunkel, & Faiss, 2006). Em relação às conexões neuroanatômicas, a pesquisa de Lufriu *et al.* (2016), mostrou que a conectividade estrutural do cérebro está perturbada na EM, o que causa alterações atencionais; visto que a atenção está relacionada a integridade da rede neural (como às redes frontoparietais) para manter a habilidade cognitiva ideal.

Em estudo brasileiro que avaliou as funções cognitivas de atenção, memória e percepção em pacientes com EM, mostrou que a atenção foi a segunda função mais prejudicada no estudo, sendo que 57,1% dos participantes apresentaram prejuízo, quando avaliadas com o Teste D2, ao avaliar a atenção concentrada. A pesquisa também constatou haver uma significância entre a atenção (concentrada e sustentada) e a memória de trabalho de curto prazo em pacientes com idade igual ou maior que 40 anos (Amato *et al.*, 2006). No entanto, alguns estudos relatam poucas variações nos testes de atenção focalizada como o de memória de dígitos e o Teste de Corsi (Amato *et al.*, 1995; Olivares *et al.*, 2005).

Poucos estudos foram encontrados especificamente sobre a capacidade atencional na EM, entretanto, a associação da atenção com a fadiga cognitiva tem sido mais amplamente pesquisada. Bryant, Chiaravalloti e DeLuca (2004) demonstraram a suscetibilidade dos efeitos da fadiga cognitiva (sintoma frequente da EM) em tarefas de atenção sustentada, interferindo no desempenho de pessoas com EM à medida que a tarefa progride.

## 3.2 Materiais e Métodos

### 3.2.1 Participantes

Neste estudo, foram selecionadas 41 pessoas com diagnóstico de EM durante o segundo semestre de 2018. O recrutamento dos participantes foi realizado no ambulatório de doenças desmielinizantes do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC). Os critérios para diagnóstico de EM dos participantes foram utilizados conforme especificações de McDonald de 2017.

Todos os participantes assinaram o termo de Consentimento de Participação, já aprovado pelo Comitê de Ética e foram antecipadamente informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa. Foi realizada uma sessão individual com cada participante com duração de aproximadamente duas horas para coleta de dados e aplicação dos instrumentos.

Em relação aos critérios de inclusão dos participantes, foram selecionadas pessoas com diagnóstico de Esclerose Múltipla, com idade entre 18 a 59 anos, nível de escolaridade mínimo de 4ª série do Ensino Fundamental. Foram excluídos da pesquisa participantes com a presença de déficit motor ou visual que pode comprometer a resposta adequada aos testes cognitivos. Também foram excluídos do grupo de pesquisa os indivíduos com distúrbios psiquiátricos (com exceção de Transtorno Depressivo Maior e Transtorno de Ansiedade), com histórico de alcoolismo ou exposição a toxinas, uso de medicamentos psicoativos no último ano (ex: benzodiazepínicos e neurolépticos) e pacientes com sintoma neurológico que poderia prejudicar os resultados da avaliação cognitiva.

### 3.2.2 Instrumentos

Para coletar informações gerais, como dados pessoais e estado geral de saúde, foi utilizado um roteiro de entrevista e para avaliação funcional a Expanded Disability Status Scale (EDSS). Posteriormente, foram utilizados sete instrumentos para avaliação cognitiva: Teste de Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Oliveira, M da S, 2018 e Spreen & Strauss, 1998), Trail Making Test (Zimmermann, Cardoso, Kristensen, & Fonseca 2017), Teste de aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (Paula



e Malloy-Diniz, 2018), Bateria Psicológica para avaliação da Atenção (Rueda, 2013), Teste dos cinco Dígitos (Sedó, de Paula & Malloy-Diniz, 2015), Teste de fluência verbal fonético e semântico (Spreen & Strauss, 1998) e Symbol Digit Modalities Test (Spedo, Carina Tellaroli, 2016).

Tabela 7

**Lista dos testes e suas respectivas funções avaliadas**

<b>Testes</b>	<b>Funções avaliadas</b>
Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth	Visuoconstrução e memória visual imediata e tardia
Trail Making Test	Rastreio Visual e Flexibilidade Cognitiva
Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey	Processos de memória declarativa episódica
Bateria Psicológica para avaliação da Atenção	Atenção Geral, Atenção Alternada, Atenção Concentrada e Atenção Dividida
Teste dos Cinco Dígitos	Flexibilidade e Controle inibitório
<i>Symbol Digit Modalities Test</i>	Velocidade de processamento
Fluência Verbal	Produção controlada de palavras fonéticas e semânticas

### 3.3 Análise Estatística de Dados

Inicialmente foi realizada análise descritiva de médias e frequências com relação aos dados sociodemográficos, dados da avaliação cognitiva. A análise inferencial foi realizada com o objetivo de correlacionar os resultados da avaliação cognitiva com as variáveis sociodemográficas, tempo de diagnóstico e queixa cognitiva. Devido ao perfil amostral de distribuição de resultados, foram realizadas análises não paramétricas. As correlações foram realizadas através do teste de correlação de Spearman. A análise de comparação de médias foi realizada por meio da análise ANOVA, com método não paramétrico do Teste de Kruskal-Wallis de Amostras Independentes e aplicada a correção de Bonferroni. Foi também realizado o cálculo do efeito entre médias através do índice Cohen's d.

Os dados foram trabalhados admitindo  $\alpha = 0,05$  para rejeição da hipótese nula. A análise estatística foi realizada com o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 23, e o cálculo do tamanho de efeito pela calculadora virtual da Universidade do Colorado (<https://www.uccs.edu/~lbecker/>).

Para análise da ocorrência de déficits neuropsicológicos, foi utilizada o Z score das funções examinadas em cada teste. Os escores Z foram calculados segundo as respectivas normas e desvios padrões publicados de cada instrumento. Foi considerado com prejuízo cognitivo quando o Z score foi  $\leq -1,5$  para escores de acertos e  $\geq 1,5$  para escores de tempo.

### 3.4 Resultados

#### 3.4.1 Caracterização da Amostra

As informações relativas aos participantes da pesquisa foram resumidas na tabela 8. A amostra foi constituída de 41 participantes com diagnóstico de EM, sendo a maioria dos participantes com ensino superior, do sexo feminino e com EMRR.

Tabela 8

**Dados demográficos e características clínicas**

<b>Dados demográficos e características clínicas</b>		<b>Qtde</b>
Duração média da doença (anos)		6,03 ( $\pm$ 6,26)
Média da idade (anos)		38,76 ( $\pm$ 9,56)
SEXO	Masculino	8 (19,5%)
	Feminino	33 (80,5%)
EDUCAÇÃO	Ensino Fundamental	1 (2,4%)
	Ensino Médio	7 (17,1%)
	Ensino Superior	33 (80,5%)
ESTADO CIVIL	Casado	25 (61%)
	Solteiro	4 (9,8 %)
	Divorciado	11 (26,8%)
	Viúvo	1 (2,4%)
SUBTIPO CLÍNICO	EMRR	36 (87,8%)
	EMPP	1 (2,4%)
	EMSP	4 (9,8%)
	EDSS	1,99 ( $\pm$ 2,09)

Na tabela 09 pode ser consultado os escores brutos médios obtidos nos principais itens dos instrumentos neuropsicológicos com seus respectivos desvios-padrões e o esperado para média da população estudada.

Tabela 9

**Resultados da média dos testes cognitivos da amostra estudada e da esperada.**

Instrumentos	Subtestes	Média / DP	Média / DP Esperada
RAVLT	A1 - Número de palavras lista A	6,5 (± 1,6)	6,1 (±1,6)
	A6 - evocação imediata	9,2 (± 3,5)	10,8 (±2,4)
	A7 - evocação tardia	9,5 (± 3,2)	10,3 (±2,4)
	Reconhecimento	12,0 (± 3,2)	11,1 (±4,7)
	Escore total	47,5 (± 9,1)	48,6 (±8)
	Aprendizagem	14,6 (± 6,8)	17,9 (±7)
ROCF	Cópia	33,7 (± 3,4)	32,8 (±3,2)
	Memória Imediata	16,8 (± 6,2)	18,7 (± 6,6)
	Memória tardia	16,3 (± 6,5)	17,2 (±7,0)
TMT	Tempo A	46,3 (± 54,6)	30,9 (±11,0)*
	Tempo B	88,8 (± 41,1)	68,1 (± 28,5)*
	Tempo B-A	42,52 (± 65,1)	37,2 (± 25,7)*
	Tempo B/A	2,3 (± 0,7)	2,31 (±0,9)*
FV	FAS	37,0 (± 12)	44,7 (± 11,2)*
	Animais	19,7 (± 5,7)	21,9 (± 5,4) *
FDT	Inibição	19,2 (± 28,1)	14,8 (± 8,3)
	Flexibilidade	31,3 (± 16,3)	23,9 (±10,8)
BPA	Atenção concentrada	87,2 (± 21)	95,8 (± 18,4)*
	Atenção alternada	85,5 (± 24)	80,58 (±24,97) *
	Atenção dividida	63,9 (± 23,7)	110,6 (± 18,16)*
	Atenção geral	236,7 (± 62,5)	277,0 (± 48,66)*
SDMT - ORAL	Acertos	51,2 (± 15,2)	44 - 58

Nota. \* Média de referência da amostra levando em consideração a escolaridade: ensino superior.

RAVLT=Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey; ROCF= Figura Complexa de Rey; TMT= *Trial Making Test*; TFV= Testes de fluência verbal; FDT= Teste dos Cinco Dígitos; BPA= Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção; SDMT= *Symbol Digit Modalities Test*.

\* Média de referência da amostra levando em consideração a escolaridade: ensino superior.

A Tabela 10 apresenta as porcentagens de prejuízos cognitivos presentes em cada função avaliada, como parâmetro foi utilizado o Z escore inferior a -1,5 para acertos e superior a +1,5 para tempos e erros. Sendo que as funções com maior frequência de alterações foram a memória de curto prazo episódica verbal (A6) do teste RAVLT e relacionado com as funções executivas a flexibilidade cognitiva (parte B do TMT) e a fluência verbal fonética.

Tabela 10

**Frequências da amostra com prejuízo em cada instrumento cognitivo**

<b>Funções Avaliada</b>	<b>Instrumentos</b>	<b>Déficit%</b>
Memória verbal curto prazo	RAVLT - A1	5
Evocação imediata - memória episódica verbal de curto prazo	RAVLT - A6	22
Evocação tardia - memória de longo prazo episódica verbal	RAVLT - A7	15
Reconhecimento	RAVLT - REC	2
Aprendizagem auditivo-verbal	RAVLT - TOTAL	10
Aprendizagem auditivo-verbal	RAVLT - APRENDIZAGEM	12
Percepção visual e funções motoras	FIGREY - CÓPIA	7
Memória visual de curto prazo	FIGREY - MEMORIA IMEDIATA	10
Memória visual de longo prazo	FIGREY - MEMORIA TARDIA	7
Rastreio visual	TMT - A**	13
Flexibilidade cognitiva e controle inibitório	TMT - B**	24
Fluência verbal	FV - FAS	22
Fluência verbal	FV - ANIMAIS	15
Controle inibitório	FDT INIBIÇÃO	7
Flexibilidade cognitiva	FDT FLEXIBILIDADE	10
Atenção concentrada	BPA - ATENÇÃO CONCENTRADA	5
Atenção alternada	BPA - ATENÇÃO ALTERNADA	7
Atenção dividida	BPA - ATENÇÃO DIVIDIDA	7
Atenção	BPA - ATENÇÃO GERAL	5

Ao correlacionar os dados demográficos com a avaliação cognitiva, conforme a Tabela 11, os resultados mostraram que a idade tem uma relação negativa com os resultados do RAVLT A7 ( $rS: -0,34$ ), figura de Rey Tardia ( $rS: -0,33$ ), BPA na modalidade de atenção dividida ( $rS: -0,32$ ) e pontos total do SDMT ( $rS: -0,38$ ). Além de que a idade evidenciou correlação positiva com o total de erros na modalidade de atenção alternada no BPA ( $rS: +0,32$ ). Dessa forma, sugere-se que a presença de déficit na memória tardia tanto verbal como visual, na capacidade de dividir a atenção e na velocidade de processamento aumentam conforme idade avança.

Ao considerar a correlação entre o tempo de diagnóstico e os dados da avaliação cognitiva foi evidenciado que maior tempo de diagnóstico tende a estar

associado a menores escores principalmente no RALVT nos índices de A1(rS: -0,34), A2(rS: -0,31), A7 (rS: -0,32) e no escore total (rS: -0,32). Outro índice que apresentou relação negativa com o tempo de diagnóstico foi o tempo de realização do Teste da Figura Complexa De Rey-Osterrieth tardia (rS: -0,31), mostrando que diminui o tempo da tarefa no decorrer dos anos de diagnóstico. Assim como a idade, o aumento do tempo de diagnóstico eleva o prejuízo na memória verbal tardia, entretanto, existe um agravante em relação ao tempo de diagnóstico, que é o aumento do prejuízo na aprendizagem auditivo-verbal. Ou seja, suspeita-se que conforme o tempo de diagnóstico aumenta, maior é a dificuldade em aprender um conteúdo mesmo que exposto repetidas vezes.

Tabela 11  
**Resultados da análise de correlação dos dados demográficos com a avaliação cognitiva.**

Correlação	Coefficiente de Spearmann	Sig. Bilateral
Idade X RALVT A7	-0,34	0,02
Idade X ROCF -tar.	-0,38	0,03
Idade X BPA -Div	-0,32	0,04
Idade X SDMT	-0,38	0,01
Idade X BPA Alt erros	0,32	0,03
T. de Diag. X RAVLT A1	-0,34	0,02
T. de Diag. X RAVLT A2	-0,31	0,04
T. de Diag. X RAVLT A7	-0,32	0,04
T. de Diag. X ROCF – tar: tempo.	-0,32	0,4
T. de Diag. X RAVLT total	-0,31	0,4

*Nota.* \* A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

Ainda referente aos dados demográficos, o estudo não apresentou correlação linear significativa em relação ao nível de escolaridade e estado civil, dessa forma os resultados da avaliação neuropsicológica não apresentaram relação real com essas variáveis nessa pesquisa.

Todos os participantes da amostra foram interrogados de forma minuciosa sobre queixas e preocupações cognitivas, dentre estes 85% relatam alguma queixa cognitiva principalmente de memória e capacidade atencional. A análise correlacional da amostra com queixa cognitiva, mostrou relação negativa com a primeira e quarta

tentativa do RAVLT, assim como na realização tardia da figura complexa de Rey. Ou seja, a amostra que apresenta queixa cognitiva, evidenciou maior dificuldade na memória de curto prazo verbal (Paula & Malloy-Diniz, 2018) e maior prejuízo na memória visual tardia.

Não houve correlação entre a queixa cognitiva (percepção do indivíduo) e comprometimento cognitivo, ou seja, a queixa não se relacionou aos parâmetros esperados pelo teste ( $r_s$ : 0,004 e significância de 0,948), conforme tabela 12. Para essa análise foi utilizado como critério para comprometimento cognitivo: apresentar pelo menos 2 itens da tabela 12 com valor menor ou igual a -1 e em relação ao FDT e TMT o critério foi com valor igual ou superior a +1, estes foram assim considerados por serem testes dependentes de tempo (portanto quanto maior o tempo utilizado, pior o desempenho). Os resultados apontam não haver associação entre queixas auto referidas e o desempenho cognitivo.

Tabela 12

**Tabulação cruzada das queixas cognitivas e alteração cognitiva**

Queixa Cognitiva	Alteração Cognitiva		Total
	Sem alteração	Com alteração	
Não	3	3	6
Sim	18	17	35
Total	21	20	41

Para medir a consistência interna dos testes da avaliação, foi utilizado o coeficiente Alfa de Cronbach. O teste retornou o valor de aceitável (entre 0,7 e 0,8) para os seguintes instrumentos utilizados RAVLT, ROCF, FDT, BPA, FV fonética e semântica. O TMT foi o único que apareceu consistência interna pequena. Conforme tabela 13:

Tabela 13

**Alfa de Cronbach dos testes da avaliação**

Testes	Alfa de Cronbach com base em itens padronizados	Número de itens	Consistência Interna
RAVLT	,885	14	Bom
ROCF -Pontos	,826	3	Bom
FDT	,892	6	Bom
BPA	,894	3	Bom
FV - Fonética	,894	3	Bom
FV- FAS + Animais	,838	4	Bom
TMT - Tempo	,170	2	Pequeno

*BPA= Bateria Psicológica para avaliação da Atenção; FDT= Teste dos cinco Dígitos; FV=Fluência Verbal; RAVLT=Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; ROCF=Figura Complexa de Rey; TMT=Trail Making test.*

### 3.5 Discussão

A presente pesquisa apresentou como objetivo estudar o perfil cognitivo de pessoas com EM, por meio da análise transversal utilizando a avaliação neuropsicológica de 41 pessoas com diagnóstico de EM. Ao considerar os dados demográficos da pesquisa, os resultados vão de encontro com outros estudos, que apontam o predomínio de mulheres e que relatam que a EM acomete com mais frequência adultos jovens. Dessa forma, a amostra deste estudo apresentou-se similar à de outras pesquisas no que concerne às características de idade e gênero, entretanto, obteve frequência de 80,5% de educação de ensino superior, sendo maior que outros estudos (Pavan *et al.*, 2007; Andrade, Seabra & Ramos, 2015).

Através do coeficiente de correlação de postos de Spearman, os dados demográficos com a avaliação cognitiva realizada no presente estudo, foi evidenciado que o prejuízo no desempenho em alguns testes cognitivos se acentua com o aumento da idade e do tempo de diagnóstico. Rimkus CM *et al.*, (2018) também apontou que maior tempo da doença estaria relacionado com maior comprometimento cognitivo, contudo, acrescentou que a maior frequência de comprometimento cognitivo ocorreu em sua pesquisa em pessoas com baixa escolaridade independente do estágio da doença, mostrando que o nível educação teria um efeito protetor. Tal efeito não foi possível ser observado no presente estudo, possivelmente devido a amostra ser constituída de pessoas com alta escolaridade.

Na análise de frequências dos prejuízos de todos os pontos dos testes, foi evidenciado que 75 por cento da amostra apresentou prejuízo em pelo menos um item. Ao selecionar os subtestes (ex: Tabela 8) mais importantes e utilizar como

critério para comprometimento cognitivo apresentar pelo menos 2 itens com valor de z-escore menor/ maior que o esperado, foi evidenciado que 48,7% apresentaram prejuízo cognitivo.

As porcentagens de prejuízos nas funções cognitivas avaliadas mais importantes e de variabilidade maior do que o esperado, foram na memória verbal imediata, flexibilidade cognitiva, fluência verbal fonética e na capacidade atencional. Resultados de outras pesquisas também apontam uma variedade em termos de funções cognitivas prejudicadas, não existindo um consenso de quais funções específicas são acometidas na EM (Jonsson *et al.*, 2006; Bergendal, Fredrikson & Almkvist, 2007). A deterioração cognitiva não é uniforme, segundo Lincoln *et al.* (2002), sendo influenciada pela alteração funcional, tempo de duração da doença e durabilidade terapêutica.

A multiplicidade das disfunções cognitivas apresentadas pode também ser correlacionada a uma variedade de modificações anatômicas cerebrais na EM. Estudos têm associado os prejuízos cognitivos a mecanismos de desconexão pertinentes a lesões focais e danos microestruturais difusos em tratos importantes de substância branca e substância cinzenta (Bozzali *et al.*, 2013; Preziosa *et al.*, 2016). De forma mais ampla, Tintoré e Sastre-Garriga (2016) descrevem que os sinais e sintomas cognitivos e físicos em pessoas com EM são variados e imprevisíveis, pois a doença pode envolver qualquer parte do sistema nervoso central em períodos diferentes.

Os resultados das médias e desvio padrão dos principais subtestes (Tabela 8), revelou que o desempenho do TMT em relação ao tempo A e a atenção dividida ficou com prejuízo ao ser comparado com a norma esperada. Ressalta-se também que houve uma ampla distribuição da média dentro da amostra, em relação ao TMT (parte A, B e B-A), FDT (parte de inibição e flexibilidade) e na atenção geral. Dessa forma, os resultados da avaliação de funções executivas, apresentam prejuízos na flexibilidade cognitiva e controle inibitório na presente pesquisa.

García, Plasencia e Benito (2015) também perceberam maior deficiência na flexibilidade cognitiva e inibição, além de descreverem sobre déficit importante na habilidade de abstração. Essa pesquisa teve como objetivo principal analisar o perfil de alteração da FE de pessoas com EM. Os testes utilizados foram Trail Making Test, Stroop Test, Wisconsin Card Sorting Test, subtestes da escala WAIS-III, Fluência



verbal fonética e semântica e zoo map test. Os resultados mostraram 85 por cento dos participantes com prejuízo em três ou mais testes e 71% em cinco ou mais testes. Sendo que os participantes com pior desempenho estavam relacionados com altos índices de Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) e a formas clínicas progressivas.

Também é apontado por Patti *et al.*, (2015) déficits de função executiva de memória de trabalho ao utilizar estímulo visual e, assim como no estudo anterior, dificuldades na capacidade de abstração. Além desses sintomas observou-se em outro estudo comprometimento nas funções executivas na EM que estariam associados a alterações de personalidade e/ou nas emoções (Calabrese & Penner, 2007). Estudos mostraram as consequências desses déficits na EM, entre elas estão a dificuldade de beneficiar-se do uso da estratégia de autogeração, o manejo de situações de stress (coping) e dificuldades sociais e laborais (Goverover, Chiaravalloti & De Luca, 2013; Benedict *et al.* 2005).

O presente estudo obteve como frequência de déficit de memória de curto prazo verbal 15% da amostra, no entanto, apresentou-se menor do que resultados de outros estudos publicados com o mesmo teste (RAVLT), que apontaram frequência de 17,8% (Freitas e Aguiar, 2012), 33% (Schulz *et al.*, 2006), 23,6% (Simioni, *et al.*, 2007) e 50% (Inglese *et al.*, 2008). Ressalta-se que na presente pesquisa foi evidenciado que quando maior a idade e tempo de diagnóstico, mais comprometimento cognitivo na memória verbal tardia (A7). Além disso, a amostra apresentou prejuízo em vários itens do RALVT, mas preservação de forma geral no reconhecimento verbal, mostrando dificuldade no acesso espontâneo das informações. Já o estudo de DeLuca, Barbieri-Berger, & Johnson (1994), relatou o oposto ao sugerir que o comprometimento de memória verbal em pessoas com EM é devido a aprendizagem inicial inadequada e não no processo de recuperação das informações.

A presente pesquisa não apresentou associação entre queixas auto referidas e o desempenho cognitivo, mostra que o funcionamento cognitivo integro não está relacionado com a queixa subjetiva da pessoa com EM. Um fator importante em relação a quando e como a disfunção cognitiva se manifesta em pessoas com EM é o conceito de reserva cognitiva. Schoonheim MM, Meijer KA, Geurts JJ., (2015), detectou alterações de conectividades, que sugerem uma reorganização funcional e

de mudanças compensatórias, em pessoas sem queixas cognitivas, mostrando um esforço em manter um determinado nível de desempenho que não afete seu cotidiano. As pessoas com EM começam a perceber suas alterações cognitivas quando a rede cerebral envolvida não é capaz de funcionar normalmente, o que depende em parte da reserva cognitiva e do dano estrutural.

### 3.6 Conclusão

A partir da investigação do perfil cognitivo em pessoas com EM, foi concluído neste estudo que 48,7% da amostra apresentaram prejuízo cognitivo. Observou-se uma variabilidade em termos de funções prejudicadas, as que mais se destacaram foram as funções de memória verbal imediata, flexibilidade cognitiva, fluência verbal fonética e capacidade atencional. Pode-se dizer que houve uma variabilidade no desempenho em tarefas neuropsicológicas, evidenciando que na EM não ocorre um único perfil de prejuízo cognitivo. Sendo necessário uma avaliação ampla para abranger cada função cognitiva possível de ser prejudicada devido a essa heterogeneidade. Neste contexto, a avaliação neuropsicológica foi uma importante ferramenta para o maior entendimento da cognição de pessoas com EM.

Os prejuízos das funções executivas de flexibilidade cognitiva e controle inibitório chamaram atenção devido à grande variabilidade nos testes, indicando dissociações no grupo, além de apontar para o fato de que os testes utilizados conseguiram contemplar as características neuropsicológicas de cada pessoa da amostra.

De acordo com os resultados das correlações apresentados nessa pesquisa, foi possível perceber que o prejuízo da memória de curto prazo verbal foi relacionado negativamente tanto com a idade como com o tempo de diagnóstico. Ou seja, quando maior a idade e tempo de diagnóstico, pior o desempenho em atividade que exigem memória de curto prazo verbal. Esse possível prognóstico ressalta a importância de intervenção precoce na memória de curto prazo, visto que a intensificação desse prejuízo compromete a qualidade de vida e atividades diárias.

A não associação entre queixas auto referidas e o desempenho cognitivo, mostra que o funcionamento cognitivo integro não está relacionado com a queixa subjetiva da pessoa com EM. Dessa forma, cabe a reflexão sobre a importância do

olhar de outro membro da família e a importância da investigação cognitiva mesmo antes de surgirem manifestações clínicas ou queixas cognitivas. Além disso, através da investigação precoce as pessoas com EM podem se beneficiar de intervenções farmacológicas e estimulação neurocognitiva.

Este estudo apresentou algumas limitações como a pequena amostra dos pacientes, pouca variabilidade do perfil educacional, além disso o estudo foi realizado com pacientes de um único centro ambulatorial atendidos por convênios e particular (não abrangendo pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde - SUS).

Cabe a reflexão, para outros estudos, que diversos fatores podem se associar a percepção de prejuízo ou não na cognição, como a demanda cognitiva do ambiente, reserva cognitiva e questões psíquicas (depressão, ansiedade e autoexigência). Além dessas reflexões, seria relevante que futuros estudos sobre o perfil cognitivo sejam realizados com amostra maiores, assim como é de significativa importância o estudo longitudinal com essa população.

### Capítulo 3

#### 4. **Qualidade de Vida e a Relação com a Cognição, Fadiga e Humor de Pessoas com Diagnóstico de Esclerose Múltipla**

##### 4.1 Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é caracterizada por uma grave desordem autoimune que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC). Em suas diversas formas e fases ocorrem inflamação, desmielinização, perda axonal, destruição estrutural e atrofia neuronal. Há uma complexa etiologia multifatorial envolvendo interações entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos (Riveira, 2016; Graça, 2011).

A portaria nº 493 do Ministério da Saúde do Brasil, no ano de 2010, relata que sua taxa de prevalência no país é de 15 casos para cada 100,000 habitantes, afetando usualmente pessoas entre 18 e 55 anos de idade e, segundo o Atlas Mundial da EM (Browne, 2014), 2,3 milhões de pessoas no mundo são afetadas pela EM.

Os prejuízos causados pela EM, incluem sintomas: sensitivos-motores; na bexiga e intestino; sensoriais; cognitivos, fadiga; e psíquicos. Esses sintomas interferem no cotidiano das pessoas em relação ao trabalho, lazer e família, exigindo adaptação e restrição no estilo de vida (McKeown, Porter-Armstrong & Baxter, 2004), podendo gerar isolamento social, sofrimento psíquico e perda do senso de controle (Jeon *et al.*, 2010).

Dentro desse contexto, é importante o estudo da percepção do indivíduo de sua posição na vida, visto que a saúde e o bem-estar podem sofrer forte impacto por qualquer um dos sintomas da EM e interferir na QV. A QV é referida por Guyatt *et al.*, (1997) pelos sintomas objetivos e subjetivos de felicidade e satisfação. Dessa forma o objetivo principal do presente relatório foi elucidar mais profundamente o impacto da incapacidade cognitiva, do sintoma de fadiga e das alterações psíquicas na qualidade de vida de pessoas com EM.

##### 4.2 Metodologia

Trata-se uma pesquisa quantitativa, transversal e com amostra selecionada por conveniência. O estudo foi efetivado com 41 pessoas com EM diagnosticadas por médico neurologista, cujo desenvolvimento se deu no ambulatório de doenças

desmielinizantes do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC). Os critérios de inclusão da pesquisa foram: diagnóstico de EM idade entre 18 a 59 anos e nível de escolaridade mínimo de 4º série do ensino fundamental. Foi considerado critério de exclusão indivíduos com déficit motor ou visual que prejudicassem a resposta adequada nos testes cognitivos, que demonstrassem comorbidade psiquiátrica (com exceção do transtorno depressivo maior e transtorno de ansiedade) ou neurológica e apresentassem histórico de abuso de drogas e etilismo.

#### 4.2.1 Instrumentos

Os instrumentos utilizados para o estudo foram a Escala de Determinação Funcional da Qualidade de Vida em pacientes com EM - DEFU (Mendes *et al.*, 2004), Escala Modificada de Impacto da qualidade de Vida - MFIS (Pavan *et al.*, 2007) e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – HADS (Zigmond & Snaith, 1983), que serão detalhados nos próximos parágrafos. Para avaliação da cognição foi utilizado Teste de Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Oliveira, 2018 ; Spreen & Strauss, 1998), Trail Making Test (Zimmermann, Cardoso, Kristensen & Fonseca, 2017), Teste de aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (Paula & Malloy-Diniz, 2018), Bateria Psicológica para avaliação da Atenção (Rueda, 2013), Teste dos cinco Dígitos (Sedó, de Paula & Malloy-Diniz, 2015), Teste de fluência verbal fonético e semântico (Spreen & Strauss, 1998) e *Symbol Digit Modalities Test* (Spedo, Carina Tellaroli, 2016). E para avaliação funcional o Expanded Disability Status Scale - EDSS (Kurtzke, 1983). Estão no anexo final do trabalho algumas escalas e testes utilizados.

A DEFU foi utilizada para analisar o impacto da doença e dos tratamentos propostos sob a perspectiva do doente. A escala permite a mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde em portadores com esclerose múltipla. A DEFU é composta por 6 subitens em que analisam a mobilidade, estado emocional, satisfação pessoal, pensamento e fadiga e situação social e familiar. Cada um desses subitens tem sete itens avaliados, com exceção do pensamento e fadiga que são nove itens. Cada item permite escores de 0 a 4, formato Likert, que permite conhecer o grau de conformidade com cada afirmação proposta, ressalta-se que as questões construídas negativamente têm escores reverso. Assim, quanto maior os escores maior a percepção de qualidade de vida.

Essa escala foi adaptada para o português em 1996 da *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* (FAMS) desenvolvido por Cella e col. e validada para a língua portuguesa por Mendes, Balsimelli, Stangehaus e Tilber (Mendes et al, 2004). Nesta pesquisa será levado em consideração os itens de mobilidade, estado emocional, satisfação pessoal, pensamento e fadiga e situação social e familiar, assim como o escore geral de qualidade de vida.

A MFIS fornece informações sobre as características da fadiga e seu impacto. É composta de 21 questões de auto-relato, divididas em domínios físicos, cognitivos e psicossociais. Para o avaliado descrever melhor sua fadiga, a escala avalia cada item numa escala de 5 pontos (zero significa nunca e 4 sempre), o escore total é dado pela somatória geral. Valores abaixo de 38 correspondem a ausência da fadiga, e quanto maior a pontuação maior a severidade da fadiga (Pavan *et al.*, 2007).

A HADS é uma medida válida de gravidade de distúrbios de humor, sendo um instrumental confiável para rastreio de ansiedade e depressão clinicamente significativas em indivíduos que frequentam a clínica médica geral. É constituída de 14 itens, em que sete são voltados para a estimativa da ansiedade (HADS-A) e sete para avaliação da depressão (HADS-D). A pontuação máxima é composta de 21 itens e cada item é pontuado de zero a três pontos (Zigmond & Snaith, 1983). A HADS foi utilizada pois não consta sintomas físicos de ansiedade e de depressão na escala, que poderiam não ser diferenciados com os sintomas da EM, como exemplo a fadiga e tonturas.

#### 4.2.2 Análise dos Dados

A análise dos dados foi realizada inicialmente por meio de estatística descritiva (média, desvio padrão e porcentagem) e, posteriormente, foi utilizado o coeficiente de correlação Spearman para verificar a relação entre qualidade de vida e as demais variáveis. Os dados utilizam  $\alpha = 0,05$  para rejeição da hipótese nula. O programa estatístico utilizado foi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23, e o cálculo do tamanho de efeito foi realizado pela calculadora virtual da Universidade do Colorado (<https://www.uccs.edu/~lbecker/>).

### 4.3 Resultados

Foram considerados inicialmente aptos para participar da pesquisa 46 indivíduos, dentre os quais 5 não foram incluídos por se negar a assinar o termo de consentimento, envolvimento com droga ou problemas psiquiátricos não relatados previamente. A média de idade dos participantes foi de 38,76 ( $\pm 9,56$ ), sendo avaliadas 33 mulheres e 8 homens. Em relação ao nível de escolaridade 2,4% possuíam ensino fundamental, 17,1% ensino médio e 80,5% ensino superior. Em relação ao subtipo clínico a porcentagem foi de 87,8% EMRR, 2,4% EMPP e 9,8% EMSP. A duração média do diagnóstico de EM é de 6,03 ( $\pm 6,26$ ) anos. A média da avaliação da incapacidade funcional, através do EDSS, foi 1,99 ( $\pm 2,09$ ).

Ao analisar as porcentagens dos prejuízos do DEFU e seus respectivos domínios, foi evidenciado que a maioria dos itens se encontra com prejuízo leve relacionado a qualidade de vida, assim como no escore geral. Ressalta-se, entretanto, que mais da metade da amostra tem percepção que a EM prejudicou o domínio de pensamento e fadiga, sendo que 12,1% assinalou que houve mudança grave nessa área. Outros domínios que foram mais prejudicados foram sintomas e situação social e familiar (29,2%). O domínio menos prejudicado foi o de mobilidade, que não apresentou nenhum paciente com índice grave, como pode ser observado na Tabela 14.

Tabela 14  
**Distribuição dos participantes por prejuízos nos subitens do DEFU**

Subitens	Leve	Moderado	Grave	Total prejudicado
M.	7,3%	7,3%	0%	14,6%
S.	12,1%	9,7%	7,3%	29,2%
E. E.	9,7%	4,8%	7,3%	21,9%
S. P.	14,6%	4,8%	2,4%	21,9%
P. F.	17,0%	21,0%	12,1%	51,2%
S. S. F.	17,0%	4,8%	7,3%	29,2%
TOTAL	12,1%	9,7%	7,3%	29,2%

DEFU=Determinação Funcional da qualidade de vida na Esclerose Múltipla; E.E.= Estado Emocional; M.=Mobilidade; MFIS= Escala Modificada de Impacto da Fadiga; S.= Sintomas; P..F.= Pensamento e Fadiga; S.P.= Satisfação Pessoal; S.S.F.=Situação Social e Familiar.

A Tabela 15, mostra a média ( $\pm DP$ ) das avaliações da qualidade de vida (DEFU), nível de fadiga (MFIS) e depressão/ansiedade (HADS).

Tabela 15

**Distribuição dos participantes por prejuízos nos subitens do DEFU**

<b>Instrumentos</b>	<b>Subtestes</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>ESPERADO</b>
DEFU	M.	19,4	5,9	18,28
	S.	16,7	6,2	20,08
	E. E.	21,0	5,6	22,54
	S. P.	19,3	5,7	20,39
	P. F.	14,3	7,4	22,95
	S. S. F.	19,6	5,7	21,6
	TOTAL	110,4	25,9	125,96
MFIS	TOTAL	48,8	13,8	< 38
HADS	DP	6,4	3,7	≤ 8
	ANS	9,8	4,1	≤ 8

ANS= Ansiedade; DEFU=Determinação Funcional da qualidade de vida na Esclerose Múltipla; DP= Depressão, E.E.=Estado Emocional; HADS= Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar; M.=Mobilidade; MFSI= Escala Modificada de Impacto da Fadiga; S.= Sintomas; P.F= Pensamento e Fadiga; S.P.= Satisfação Pessoal; S.S.F.=Situação Social e Familiar.

A análise correlacional de 64 itens pertinentes aos testes cognitivos, ao EDSS, e as demais escalas (HADS e MFIS) com os índices de qualidade de vida (DEFU), demonstrou associação com 12 itens que serão relatados a seguir.

Em relação a análise da correlação bivariada dos testes cognitivos aplicados com subitens da escala de qualidade de vida, foi apurado que as variáveis covariam em nove pontos, conforme apresentado na Tabela 16. Observou-se que na maioria das correlações significativas o desempenho no item do teste diminui à medida que a qualidade de vida é mais prejudicada, a única exceção foi com o número de omissões na modalidade de atenção alternada do BPA, ou seja, houve uma diminuição da marcação de estímulos-alvo conforme cresce o índice DEFU S.S.F.



Tabela 16

**Resultados da análise de correlação entre os testes cognitivos e índices vida DEFU**

DEFU	Mobilidade		Sintoma		Pensamento e Fadiga		Situação Social e Familiar	
	Coef. de Spearm	Sig. Bilat.	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.
RAVLT IN. RET.	<b>,315*</b>	<b>,045</b>	,085	,597	<b>,341*</b>	<b>,029</b>	-,034	,831
RAVLT A5	,121	,452	<b>-,320*</b>	<b>,041</b>	-,101	,532	,164	,396
ROCF TAR.	,125	,434	<b>-,314*</b>	<b>,046</b>	,233	,142	,130	,416
ROCF CÓPIA – TEMPO	,006	,969	-,113	,483	<b>-,313*</b>	<b>,046</b>	,048	,764
ERROS TRILHAS	-,176	,271	,043	,789	<b>-,332*</b>	<b>,034</b>	,234	,14
FDT LEITURA ERROS.	,225	,156	-,091	,571	,101	,531	<b>,331*</b>	<b>,034</b>
FDT CONTAGEM TEMPO	-,117	,468	-,066	,682	-,282	,074	<b>-,354*</b>	<b>,023</b>
BPA OMISSÃO ATEN. ALT.	,036	,823	-,013	,935	,001	,995	<b>,321*</b>	<b>,044</b>

**Nota.** \*. A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral). BPA OMISSÃO ATEN. ALT.= Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção número de omissões na atenção alternada; FDT= Teste dos Cinco Dígitos; ROCF= Figura Complexa de Rey; RAVLT IN. RET=Teste de Aprendizagem Auditivo- Verbal de Rey interferência retrospectiva.

Foi realizada uma comparação com todos os subitens do DEFU com o índice geral do MFIS, observou-se que todos os resultados apresentaram relacionamento negativo significativo. Houve assim uma tendência de que quando os valores aumentam em uma das variáveis a outra tende a diminuir, ou seja, quanto maior a qualidade de vida em uma modalidade, menor o índice geral do sintoma de fadiga, mostrando que o sintoma da fadiga reflete negativamente em todos os índices de qualidade de vida avaliados. O índice geral de qualidade de vida mostrou que vai diminuindo sua média a medida que a severidade do sintoma da fadiga aumenta (Tabela 17). Observou-se um tamanho do efeito grande ao comparar a magnitude das diferenças entre as condições qualidade de vida geral e sintoma de fadiga, indicando que quem não apresenta fadiga tem uma qualidade de vida superior a quem apresenta algum nível, como pode ser observado na Tabela 17. Ressalta-se que o MFSI não se correlacionou com nenhum dos aspectos avaliados nos testes cognitivos.

Tabela 17

**Média do resultado geral DEFU por categorias do MFIS\*\*\***

	DEFU*		Tamanho do efeito**	
	Média	DEFU	d	P
MFIS - Não Apresenta	146,11	7,71		
MFIS – Leve	111,76	17,84	2,50	,001
MFIS – Moderada	96,07	19,63	3,36	,000
MFIS – Severa	81,5	47,38	1,90	,001

Nota. \*p: 0,0009

\*\*d Tamanho do efeito das diferenças de médias entre indivíduos sem fadiga e outros níveis de fadiga

Ao se verificar a avaliação da ansiedade e da depressão através da HADS e realizar análise de correlação com os índices de qualidade de vida, foi observado que três aspectos da escala DEFU estão associados, assim como o índice DEFU total. Verificou-se que as variáveis correlacionadas foram: DEFU M. *versus* HADS- D., DEFU E. *versus* HADS-D., DEFU E. *versus* HADS-A., DEFU S. P. *versus* HADS-D, DEFU S. P. *versus* HADS-A.

Na análise das probabilidades do HADS, foram identificados 58,53% de casos (possíveis ou prováveis) de transtornos de ansiedade e/ou depressão. Sendo que a frequência é maior de casos de suspeita de ansiedade (51%) do que de depressão (27%). Observou-se que 20% da amostra obteve pontuação elevada, concomitantemente, para depressão e ansiedade.

Observou-se uma correlação direta entre o índice de “mobilidade” do DEFU com o EDSS. O restante dos subitens do DEFU não apresentou relação com o EDSS. A Tabela 18, mostra resultados da comparação do DEFU com MFIS, HADS e EDSS.

Tabela 18

**Resultados da análise de correlação entre HADS, MFIS, EDSS e índices de qualidade de vida – DEFU**

DEFU	M.		E.E.		S.P.		S	
	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.
MFIS	-,479**	,002	-,342*	,028	-,472**	0	-,352*	,024
HADS-D	-,310*	,048	-,344*	0,028	-,419**	,006	-,024	,881
HADS-A	-,227	,153	-,460**	,002	-,400**	,009	-,193	,227
EDSS	-,338*	,03	-,149	,352	-,081	,613	,106	,511

DEFU	P.F		S.S.F.		TOTAL	
	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.	Coef. de Spearm.	Sig. Bilat.
MFIS	-,835**	0	-,322*	,04	-,338*	,03
HADS-DP	-,217	,174	-,253	,110	-,368*	0,018
HADS-ANS	-,063	,698	-,148	,356	-,311*	0,047
EDSS	-,241	,128	,029	,855	-1,42	,376

Nota. \*. A correlação é significativa no nível 0,05 (bilateral).

\*\*. A correlação é significativa no nível 0,01 (bilateral).

ANS= Ansiedade; DEFU=Determinação Funcional da qualidade de vida na Esclerose Múltipla; DP= Depressão, E.E.=Estado Emocional; EDSS= Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida; HADS= Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar; M.=Mobilidade; MFIS= Escala Modificada de Impacto da Fadiga; S.= Sintomas; P.F= Pensamento e Fadiga; S.P.= Satisfação Pessoal; S.S.F.=Situação Social e Familiar.

#### 4.4 Discussão

O presente estudo visou melhor compreender a relação da qualidade de vida com os sintomas de fadiga, ansiedade, depressão e cognitivos, por meios dos instrumentos DEFU, MFIS e HADS, além de testes cognitivos. Dessa forma, a pesquisa confirmou que pessoas com EM percebem o impacto da doença em suas vidas, visto que nos resultados do DEFU, 29% da amostra apresentou prejuízo na qualidade de vida no DEFU geral e em todos os domínios avaliados obteve-se alguma frequência de prejuízo. Este resultado foi semelhante a vários estudos que mostram o impacto negativo da EM em vários domínios da vida (Morales *et al.*, 2007; Brañas *et al.*, 2000; Ribas & Ribeiro, 2017).

Os resultados apontaram a fadiga como o sintoma que mais se associou com a baixa qualidade de vida em pessoas com EM. Observou-se que todos os domínios

da DEFU se movem em direção oposta com a MSFI, ou seja, os maiores índices de qualidade de vida estão relacionados com baixa sensação de fadiga. Ressalta-se que o menor índice do DEFU foi constituído do domínio “pensamento e fadiga”, com frequência de 51,2% da amostra com algum prejuízo.

Tais resultados corroboram o estudo de Mills (2012), que descreve que 55% das pessoas com EM consideram a fadiga como o sintoma mais incapacitante e 40% considera a fadiga como o pior sintoma. Observa-se que a fadiga acarreta impacto negativo nas atividades de vida diária, na vida social e nas funções cognitivas, com prejuízo na atenção e concentração (Mollaoglu & Ustun, 2009). A fadiga segundo Andrade & Silva (2015) é caracterizada como:

uma sensação de cansaço subjetiva e pela falta de energia física e mental que se manifesta principalmente através da dificuldade para realizar atividades profissionais e da vida. Estudos apontam ser o declínio cognitivo e a fadiga as sequelas responsáveis pela deficitária performance ocupacional tanto nas atividades de vida diária quanto na vida social e profissional dos indivíduos acometidos pela EM (Andrade & Silva, 2015, p. 2).

Estudo de Morales *et al.* (2007), também evidenciou que pessoas com EM apresentam um rebaixamento na a qualidade de vida, na amostra do estudo o comprometimento foi maior no domínio físico. Ressalta-se que estes autores utilizaram-se de outro instrumento para avaliação da qualidade de vida (*Short Form Health Survey Questionnaire*), e que a média do EDSS foi de 3,96. O presente estudo mostrou o oposto, ou seja, o domínio mobilidade do DEFU teve a menor frequência de prejuízo e apresentou grau de incapacidade de 1,99 pontos segundo o EDSS.

Considerando o aspecto cognitivo e sua relação com a QV na EM, não se obteve nenhuma correlação com o DEFU geral. Não sendo assim significativo para a percepção de qualidade de vida as alterações cognitivas percebidas pela testagem psicológica. Entretanto, ressalta-se que a amostra é constituída de 80,5% com educação de ensino superior, com duração média de 6 anos de diagnóstico e com a média de pontos de EDSS baixa, o que pode influenciar positivamente nos resultados da pesquisa. Em pesquisa de Rimkus *et al.*, (2018), relata a associação entre alta escolaridade e melhor desempenho cognitivo em doença de curto prazo (inferior a cinco anos). Os autores descreveram que tal fato é devido a maior reserva cognitiva, assim a obtenção da educação teria um efeito protetor em pessoas com diagnóstico de EM. Além desse fator protetor, surge hipótese no presente estudo de que a reserva

cognitiva e os mecanismos de compensação podem estar relacionados com falta de associação entre a percepção de qualidade de vida e resultados de alteração neurocognitiva na amostra clínica, visto que a alta escolaridade e o pouco tempo de diagnóstico da amostra. Observa-se que na pesquisa anterior foi ressaltado que quanto maior o tempo da doença, a correlação se estabelece de forma mais forte entre comprometimento cognitivo e as atividades inflamatórias cerebrais, o que pode gerar percepção de mudança de qualidade de vida, que precisa ser avaliada no decorrer do tempo.

Foi identificado no presente estudo que quase 60% da amostra apresentou possível ou provável transtorno de ansiedade e/ou depressão. Além disso, o índice geral e os domínios de mobilidade, estado emocional e satisfação pessoal avaliados pelo DEFU, foram correlacionados negativamente com o HADS. O estudo de Feinstein *et al* (2014), corrobora esses dados ao relatar que ansiedade e depressão são comuns na EM e apresentam uma frequência elevada se comparado com a população em geral.

No presente estudo a frequência de sinais de ansiedade foi 24,39% maior do que de depressão, com valor maior na média geral da subescala de ansiedade ao comparar com a subescala de depressão. Tais achados são similares a recente pesquisa desenvolvida por Pais-Ribeiro *et al* (2018), com amostra de 380 indivíduos, que também evidenciou o valor da média da subescala de ansiedade maior do que da subescala de depressão. Entretanto, as médias gerais, de ambas as subescalas, foram consideradas menores do que no presente estudo, mostrando sinais e sintomas menos intensos no âmbito psiquiátrico.

Dentro deste contexto, é importante salientar o estudo de Brown *et al* (2009), que relata que o diagnóstico de ansiedade pode levar a um quadro de depressão em pessoas com EM, indicando que a ansiedade é um forte preditor da depressão. A ansiedade pode afetar a depressão através das emoções desreguladas e emoções negativas e esse processo de transição é intensificado pela presença de alexitimia e falta de apoio social (Gay *et al.*, 2010).

No presente estudo houve uma correlação negativa entre o tempo de diagnóstico e a percepção da qualidade de vida relacionada a situação social e familiar, ou seja, quanto mais tempo de diagnóstico, menos se percebe o suporte familiar e social. Sendo assim, surge a hipótese de que a percepção negativa

crescente do suporte familiar e social possa influenciar negativamente questões psicológicas, podendo inicialmente gerar quadro de ansiedade e, posteriormente, depressivo. Além dessa hipótese, o estudo de Feinstein (2011) descreve que a depressão e ansiedade podem ser consequências do curso imprevisível da doença e/ou de processos biológicos relacionados com a EM.

#### 4.5 Conclusão

Diante da análise dos dados coletados, pode-se constatar que embora a média dos escores fique dentro do esperado no DEFU geral e dos respectivos domínios, a frequência de índices prejudicados é significativa, mostrando que a EM interfere na qualidade de vida em diferentes domínios. A análise de correlação sugeriu que o sintoma da fadiga se associou com baixa qualidade de vida em todos os aspectos avaliados. A ansiedade e a depressão se apresentaram com alta frequência na amostra e evidenciaram interferir em aspectos de Mobilidade, Estado Emocional e Situação Pessoal da QV. Com relação à cognição poucos índices foram relacionados de forma significativa com a QV. Sobre os dados demográficos apenas o tempo de diagnóstico se apresentou correlacionado positivamente com o domínio Situação Social e Familiar da QV.

Tais achados ressaltam a importância dos cuidados com os sintomas subjetivos como a fadiga e as implicações psicológicas desde o início do diagnóstico de EM para a manutenção da qualidade de vida. Dessa forma, o presente estudo possui uma implicação clínica, ao mostrar a necessidade de o profissional interrogar e acompanhar os sintomas analisados de forma diretiva, afim de melhorar o atendimento ao público com EM.

Algumas limitações do estudo se referem ao tamanho pequeno da amostra e o fato da impossibilidade de acompanhar a amostra por período mais longo. Além disso, o perfil da amostra se constituiu em pessoas de um único ambulatório de hospital particular, o que estabeleceu predominantemente taxa de frequência de alta escolaridade e de nível econômico elevado.

## 5. CONCLUSÃO GERAL

Este estudo apresentou como principal objetivo a investigação do perfil cognitivo e da qualidade de vida em pessoas com diagnóstico de EM. Para esse propósito foram realizados três estudos, o primeiro estudo tratou de uma revisão sistemática sobre a avaliação neuropsicológica em pessoas com EM, enquanto o segundo e terceiro estudo foram empíricos e avaliaram 41 pessoas com diagnóstico de EM do ambulatório de doenças desmielinizantes do Instituto de Neurologia de Curitiba (INC). O segundo estudo apresentou como enfoque a investigações de funções cognitivas, buscando elucidar possíveis distúrbios de memória visual e verbal, flexibilidade cognitiva, controle inibitório, atenção e velocidade de processamento. E o terceiro estudo visou estudar as possíveis interferências na qualidade de vida em pessoa com EM, como o sintoma de fadiga, comorbidades psiquiátricas, funcionalidade e prejuízo cognitivo.

A partir desses estudos pode-se concluir a importância da investigação das funções cognitivas em pacientes com EM. Tanto a revisão sistemática como as avaliações cognitivas realizadas na amostra do estudo 2 associaram algum grau de disfunção cognitiva em pacientes com EM. De forma geral mostraram a variedade de sintomas cognitivos presentes nessa população, possivelmente devido a variabilidade das alterações anatômicas que ocorrem na EM. Resalta-se que os prejuízos cognitivos investigados no estudo empírico foram similares dos encontrados na revisão sistemática (memória, atenção, fluência verbal e funções executivas). Os testes recomendados por essa pesquisa na bateria de avaliação neuropsicológica para pessoas EM são Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, Fluência verbal fonética e Trail Making Test. Outro ponto importante é que não houve uma associação na amostra estudada entre queixas auto referidas e o desempenho cognitivo, mostra que o funcionamento cognitivo integro não está relacionado com a queixa subjetiva. Em relação ao terceiro estudo, foi observado que a EM interfere na qualidade de vida em pessoas com EM em diferentes domínios. Sendo os sintomas subjetivos como a fadiga e as implicações psicológicas mais influentes nesse caso do que os resultados da testagem cognitiva para a percepção de qualidade de vida.

Em relação as limitações do primeiro estudo estão a variabilidade metodológica dos estudos selecionados para a avaliação das funções cognitivas acometidas na EM,

poucas bases de dados coletados e os métodos neuropsicológicos precisariam de maior detalhamento. Como já mencionado nos estudos 2 e 3, as limitações específicas na amostra destes estudos estão: o tamanho pequeno da amostra; a impossibilidade de acompanhar a amostra por período mais longo; a constituição da amostra por pessoas de um único ambulatório de hospital particular; predomínio da amostra com alta escolaridade; predomínio de elevado nível econômico e a ausência da relação entre os achados neuropsicológicos e anatômicos.

Em suma, pode-se observar que a avaliação neuropsicológica e a investigação da qualidade de vida podem repercutir de forma benéfica desde pouco tempo do diagnóstico de EM. Esses dados levam a reflexão, para outros estudos, sobre a possibilidade de intervenção precoce e contínua que podem proporcionar a qualidade de vida na doença e estimulação específica cognitiva tão importantes na EM, visto que a EM é uma doença crônica e que costuma acometer adultos jovens em período de grande produtividade.



## Referências

- Amato, M. P., Goretti, B., Viterbo, Ra.G., Portaccio, E., Niccolai, C., Hakiki, B., ... Trojano, M. (2014). Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis. *Results of a randomized, double-blind trial*. 91-8. doi: 10.1177/1352458513501571
- Amato, M.P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. *Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up*. *Arch Neurol* 52, 168-172.
- Amato, M. P., Zipoli, V., Goretti, B., Portaccio, E., de Caro, M. F., & Ricchiuti, L., (2006). Benign multiple sclerosis. Cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *Journal of Neurology*, 253,1054-1059.
- Andrade, V. S., & Oliveira Silva, M. O. (2015). Qualidade de vida e desempenho ocupacional de indivíduos com esclerose múltipla. *Acta Fisiatr.*, 22(3), 135-140.
- Andrade, V. S; Seabra, M. M. A., & Ramos, I.E.M. (2015). Correlação entre fadiga e desempenho ocupacional de indivíduos com esclerose múltipla. *Caderno de Terapia Ocupacional*, 23(4), 795- 802.
- Baddley, A., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2011). *Memória*. Porto Alegre: Artmed.
- Barroso, S. M., Ribeiro S. B. F., Fonseca, I., & Silva, D.P. (2013). Dificuldades na avaliação neuropsicológica de pacientes com esclerose múltipla. *Neurocienc*: 21(1), 53-59.
- Beier, M., Gromisch, E. S., Hughes, A. J., Alschuler, K. N., Madathil, R., Chiaravalloti, N... Foley, F. W. (2017). Proposed cut scores for tests of the Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis (BICAMS). *Journal of the neurological sciences*, 381, 110-116.
- Benedict R. H., Amato M.P., Boringa J., Brochet B., Foley F., Fredrikson S.,... Langdon D. (2012). *Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation*. *BMC Neurol*, 12-55. doi: 10.1186/1471-2377
- Benedict, R. H., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the neurological sciences* 231, 29-34.
- Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Archives of Neurology*, 61(2), 226–230. doi: 10.1001/archneur.61.2.226
- Bergendal, G., Fredrikson, S., & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*, 57, 193-202.

- Bilgi, E., Özdemir, H. H., Bingol, A., & Bulut, S. (2015). Evaluation of the effects of group psychotherapy on cognitive function in patients with multiple sclerosis with cognitive dysfunction and depression. *Arq Neuropsiquiatr*, 73(2), 90-95.
- Boeschoten, R. E., Braamse, A. M. J., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., Van Oppen, P., Dekker, J., & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 331–341. doi:10.1016/j.jns.2016.11.067
- Bozzali M., Spanò B., Parker G.J., Giulietti G., Castelli M., Basile B., ... Cercignani M. (2013). Anatomical brain connectivity can assess cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 19(9), 1161-8. doi: 10.1177/1352458512474088
- Brañas P., Jordan R., Fry-Smith A., Burls A., & Hyde C. (2000). Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess*, 4, 1-61.
- Briken, S., Gold, S. M., Patra, S., Vettorazzi, E., Harbs, D., Tallner, A., ... Heesen, C. (2014). Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler*, 20(3), 382-90. doi: 10.1177/1352458513507358
- Brooks, J. B. B., Giraud, V. O., Saleh, Y. J., Rodrigues, S. J., Daia, L. A., & Fragoso, Y. D. (2011). Paced auditory serial addition test (PASAT) A very difficult test even for individuals with high intellectual capability. *Arq Neuropsiquiatr*. 69(3), 482-484.
- Brown R. F., Valpiani E.M., Tennant C.C., Dunn S.M., Sharrock M., & Hodgkinson S. (2009). Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Psychol Psychother*, 82, 41–56.
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., & Thompson, A. J. (2014). Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022-1024.
- Bryant, D., Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2004). Objective measurement of cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol*. 49, 114–122.
- Caixeta L. (2014). *Tratado de neuropsiquiatria, neurologia cognitiva e do comportamento e neuropsicologia* (2a ed.). São Paulo: Atheneu.
- Calabrese, P., & Penner, I.K. (2007). Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis-a "multiple disconnection syndrome"? *J Neurol*, 254 Suppl 2, 18-21.
- Cambron, M., Mostert, J., Haentjens, P., D'Hooghe, M., Nagels, G., Willekens, B., Heersema, D., ... De Keyser, J. (2014). Fluoxetine in progressive multiple sclerosis (FLUOX-PMS): study protocol for a randomized controlled trial. *BioMed Central. Trials*, Jan 25, 15-37. doi: 10.1186/1745-6215-15-37
- Campbell, J., Langdon, D., Cercignani, M., & Rashid, W. (2016). A randomised controlled trial of efficacy of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A cognitive, Behavioural, and MRI Study. *Neural Plast*. doi: 10.1155/2016/4292585

- Caneda, M. A., & Vecino, M. C. A. D. (2016). The correlation between EDSS and cognitive impairment in MS patients. Assessment of a Brazilian population using a BICAMS version. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 74(12), 974-981.
- Carr, S. E., Nair, R., Schwartz, A. F., & Lincoln, N. B. (2014). Group memory rehabilitation for people with multiple sclerosis: a feasibility randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 28(6), 552-61. doi: 10.1177/0269215513512336
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Valentino, P., Nisticò, R., Chiriaco, C., Pirritano, D., ... Quattrone, A. (2013). Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair*, 27(4), 284-95. doi: 10.1177/1545968312465194
- Chan D. et al. (2017). Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 16(8), 591-600. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30113-8
- Charvet, L. E., Yang, J., Shaw, M. T., Sherman, K., Haider, L., Xu, J., & Krupp, L. B. (2017). Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. *PLoS One*, 12(5). doi: 10.1371/journal.pone.0177177
- Chiaravalloti, N. D., Moore, N. B., Nickelshpur, O. M., & DeLuca, J. (2013). An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology*, 81(24). doi: 10.1212/01.wnl.0000437295.97946.a8
- Cortez, V. R. A., Duriez-Sotelo, E., Carrillo-Mora, P., & Pérez-Zuno, J.A. (2013). Correlación entre las lesiones desmielinizantes y el deterioro de las funciones ejecutivas en una muestra de pacientes mexicanos con esclerosis múltiple. *Neurología*, 28(7), 394-399.
- Covey, T. J., Shucard, J. L., & Shucard, D. W. (2017). Event-related brain potential indices of cognitive function and brain resource reallocation during working memory in patients with Multiple Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 128(4), 604-621.
- De Giglio, L. et al. (2016). Multiple Sclerosis: Changes in Thalamic Resting-State Functional Connectivity Induced by a Home-based Cognitive Rehabilitation Program. *Radiology*, 280(1), 202-11. doi: 10.1148/radiol.2016150710
- Dehning, M., Kim, J., Nguyen, C. M., Shivapour, E., & Denburg, N. L. (2014). Neuropsychological performance, brain imaging, and driving violations in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 95(10), 1818-1823.
- Deloire, M. S., Bonnet, M. C., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., Petry, K. G., & Brochet, B. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler*, 12(4), 445-52.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S.K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 183-189. doi: 10.1080/01688639408402629

- Demaree, H. A., DeLuca, J., Gaudino, E. A., & Diamond, B. J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(5), 61-63.
- Devonshire, V. A. et al. (2016). Adherence to interferon  $\beta$ -1a therapy using an electronic self-injector in multiple sclerosis: a multicentre, single-arm, observational, phase IV study. *BMC Res Notes*, 8(9), 148. doi: 10.1186/s13104-016-1948-z
- Ehling, R., Di Pauli, F., Lackner, P., Rainer, C., Kraus, V., Hegen, H., ... Berger, T. (2015). Impact of glatiramer acetate on paraclinical markers of neuroprotection in multiple sclerosis: A prospective observational clinical trial. *J Neuroimmunol*, 287, 98-105. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.08.004
- Eijlers, A. J., Meijer, K. A., Wassenaar, T. M., Steenwijk, M. D., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., ... & Schoonheim, M. M. (2017). Increased default-mode network centrality in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Neurology*, 88(10), 952-960.
- Ernst, A. et al. (2015). Using mental visual imagery to improve autobiographical memory and episodic future thinking in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: A randomised-controlled trial study. *Restor Neurol Neurosci*. 33(5), 621-38. doi: 10.3233/RNN-140461
- Feinstein, A. (2006). Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci*, 245, 63-66.
- Feinstein, A. (2011) Multiple sclerosis and depression, *Mult. Scler.* 17, 1276-1281, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511417835>.
- Feinstein, A., Magalhaes, J. F., Richard, B., & Moore, A. C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression, *Nat. Rev. Neurol*, 10, 507-517, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.139>
- Figueiredo, A. I., Polachini, C. R. N., & Prado, A. L. C. (2016). Assessment of patients with multiple sclerosis according to tests of the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Fisioterapia em Movimento*, 29(4), 677-684.
- Ford-Johnson, L. et al. (2016). Cognitive effects of modafinil in patients with multiple sclerosis: A clinical trial. *Rehabil Psychol*, 61(1), 82-91. doi: 10.1037/a0039919
- Freitas, J. O. F., & Cilene, R. R. A. de A. (2012). Avaliação das funções cognitivas de atenção, memória, e percepção em pacientes com esclerose múltipla. *Psicologia: reflexão e crítica*, 25(3), 457-466.
- Gainotti, G. (2006). Measures of cognitive and emotional changes in multiple sclerosis and underlying models of brain dysfunctional. *Journal of Neurological Sciences*. 245, 15-20.
- García, M. C., Plasencia, M. P., & Benito, Y. A. (2015). Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 131(5), 313. doi: 10.1111/ane.12345.
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., & Diamond, B. J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychol and Behavioral Neurology*, 14, 32-44.

- Gay, M. C., Vrignaud P., Garitte C., & Meunier, C. (2010). Predictors of depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 70, 121-161
- Gazzaniga, M. S., & Heatherton, T. F. (2005). *Ciências psicológicas: mente, cérebro e comportamento*. Porto Alegre: Artmed.
- Geraldi, H. V., Lima, E. de P., Lacerda, S. S., Peixoto, L., & Aurélio, M. (2004). Desenvolvimento da versão brasileira da multiple sclerosis funcional composite measure (msfcbctrim), *Arq Neuropsiquiatr*, 62(2-A), 363-370.
- Gich J. *et al.* (2015). A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line!: a cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 21(10), 133-243. doi: 10.1177/1352458515572405.
- Gil, A. C. (2008). *Métodos e técnicas de pesquisa social*. (6a ed). São Paulo: Atlas.
- Goverover, Y., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2013). The influence of executive functions and memory on self-generation benefit in persons with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 35(7), 775-83. doi: 10.1080/13803395.2013.824553.
- Gow, A. J., & Deary, I. J. (2004). Is the PASAT past it? Testing attention and concentration without numbers. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26, 723-736.
- Graça, D. L.; Bondan, E. F., Pereira L. A. V., & Maiorka P.C. (2011). *Biologia da Desmielinização e Remielinização: a base da esclerose múltipla*. Santa Catarina: Ed. da UFSM.
- Guyatt gh, N. C. D., Juniper E., Heyland D. K., Jaeschke R., & Cook, D. J. (1997). Users' guides to the medical literature: XII. How to use articles about health-related quality of life: evidence - based medicine working group. *JAMA*, 277, 1232-1237.
- Hanssen, K. T. *et al.* (2016). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand*, 133(1), 30-40. doi: 10.1111/ane.12420
- Henneghan, A., Stuifbergen, A., Becker, H., Kullberg, V., & Gloris, N. (2017). Perceived cognitive deficits in a sample of persons living with multiple sclerosis, *Journal of Neuroscience Nursing*, 49(5), 274-279.
- Hoang, P., Schoene, D., Gandevia, S., Smith, S., & Lord, S. R. (2016). Effects of a home-based step training programme on balance, stepping, cognition and functional performance in people with multiple sclerosis--a randomized controlled trial. *Mult Scler*, 22(1), 94-103. doi: 10.1177/1352458515579442.
- Houtchens, M. K., Benedict, R. H., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., Weinstock-Guttman, B., Guttmann, C. R., Bakshi, R. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 69, 1213-1223.
- Hughes, A. J., Hartoonian, N., Parmenter, B., Haselkorn, J. K., Lovera, J. F., Bourdette, D., & Turner, A. P. (2015). Cognitive impairment and community integration outcomes in individuals living with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(11), 1973-1979.



- Inglese, M., Adhya S., & Johnson G. (2008). Perfusion magnetic resonance imaging 26. correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28, 164-171.
- Janssen, A. *et al.* (2015). The effects of video-game training on broad cognitive transfer in multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Exp Neuropsychol*, 37(3), 285-302. doi: 10.1080/13803395.2015.1009366
- Jensen, H. B. *et al.* (2016). Effect of slow release-Fampridine on muscle strength, rate of force development, functional capacity and cognitive function in an enriched population of MS patients. A randomized, double blind, placebo controlled study. *Mult Scler Relat Disord*, 10, 137-144. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.019
- Jeon, Y. H., Kraus, S. G., Jowsey, T., & Glasgow, N. J. (2010). The experience of living with chronic heart failure: A narrative review of qualitative studies. *BMC Health Services Research*. <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/10/77>
- Jonsson. A., Andresen, J., Storr, L., Tscherning, T., Soelberg, Sørensen, P., & Ravnborg, M. (2006). Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study, *J Neurol Sci*, 245(5), 77-85.
- Juni, P., & Egger, M. (2009). Prismatic reporting of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*, 374(9697), 1221-1223.
- Kappos, L. *et al.* (2016). Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*, 263(2), 354-60. doi: 10.1007/s00415-015-7978-y
- Kinsinger, S. W., Lattie, E., & Mohr, D. C. (2010). Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 24(5), 573-580.
- Koenig, K. A., Sakaie, K. E., Lowe, M. J., Lin, J., Stone, L., Bermel, R. A. & Phillips, M. D. (2014). Hippocampal volume is related to cognitive decline and fornix diffusion measures in multiple sclerosis. *Magnetic resonance imaging*, 32(4), 354-358.
- Koini, M., Filippi, M., Rocca, M. A., Yousry, T., Ciccarelli, O., Tedeschi, G., ... Enzinger, C. (2016). Correlates of Executive Functions in Multiple Sclerosis Based on Structural and Functional MR Imaging: Insights from a Multicenter Study. *Radiology*, 280(3), 869-79. doi: 10.1148/radiol.2016151809
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452.
- Kuusisto, H., Vahvelainen, T., Hämäläinen, P., Luukkaala, T., & Elovaara, I. (2016). Asymptomatic subjects differ less from their twin siblings with MS than from healthy controls in cognitive functioning. A Finnish Twin Cohort study. *Journal of the neurological sciences*, 365, 50-53.

- Langdon D. W., Amato M. P., Boringa J., Brochet B., Foley F., Fredrikson S., ... Benedict R. H. (2011). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*, 18(6), 891-898.
- Lanz, M., Hahn, H. K., & Hildebrandt, H. (2007). Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: A review. *Journal of Neurology*, 254(Suppl 2), 43-48. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2011-8>.
- Leavitt, V. M., Wylie, G. R., Girgis, P. A., DeLuca, J. & Chiaravalloti, N. D. (2014). Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*, 8(3), 394-402. doi: 10.1007/s11682-012-9183-2
- Leavitt, V. M., Wylie, G. R., Krch, D., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., & Sumowski, J. F. (2014). Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabil Psychol*, 59(4), 422-8. doi: 10.1037/a0037517
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. (2a ed). Edition Oxford University Press.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. (5a ed). Edition Oxford University Press.
- Lincoln, N. B., Dent, A., Harding, J., Weyman, N., Nicholl, C., Blumhardt, L. D., & Playford, E. D. (2002). Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002, 72(1), 93-8.
- Lublin, F., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis Neurology*, 46(4), 907-911.
- Lufriu, S., Martinez-Heras, E., Solana, E., Sola-Valls, N., Sepulveda, M., Blanco, Y., ... Saiz, A. (2016). Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*, 5(13), 288-296. doi: 10.1016/j.nicl.2016.11.026
- Maarouf, A., Audoin, B., Pariollaud, F., Gherib, S., Rico, A., Soulier, E. & Ranjeva, J. P. (2017). Increased total sodium concentration in gray matter better explains cognition than atrophy in MS. *Neurology*, 88(3), 289-295.
- Mader-Joaquim, M. J. (2010). O neuropsicólogo e seu paciente: introdução aos princípios da avaliação neuropsicológica. *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed.
- Maghzi, A. H., Revirajan, N., Julian, L. J., Spain, R., Mowry, E. M., Liu, S. & Waubant, E. (2014). Magnetic resonance imaging correlates of clinical outcomes in early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 3(6), 720-727.
- Magnin, E., Sagawa Jr, Y., Chamard, L., Berger, E., Moulin, T., Decavel, P. (2015). Verbal Fluencies and Fampridine Treatment in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 74(5-6):243-50. doi: 10.1159/000442348.

- Maldonado, R. G. (1998). El Extraño caso de la mielina perdida: y tratamiento de la esclerosis múltiple. *Grupo Editorial Universitario*.
- Malloy-Diniz, L.F.; Da Cruz, M.F.; Torres, V.; & Cosenza, R. (2000). O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: Normas para uma população brasileira. *Revista Brasileira de Neurologia*, 36(3), 79-83.
- Manca, R., Sharrack, B., Paling, D., Wilkinson, I. D., & Venneri, A. (2018). Brain connectivity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci*, 15(388), 115-127. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.003
- Mäntynen, A., Rosti-Otajärvi, E., Koivisto, K., Lilja, A., Huhtala, H. & Hämäläinen, P. (2014). Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Mult Scler*, 20(1), 99-107. doi: 10.1177/1352458513494487
- Martínez-González, A. E., & Piqueras, J. A. (2014). Long-term effectiveness of combined cognitive-behavioral and neuropsychological intervention in a case of multiple sclerosis. *Neurocase*, 21(5), 584-91. doi: 10.1080/13554794.2014.960425.
- Mattioli F. *et al.* (2016). Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 22(2), 222-30. doi: 10.1177/1352458515587597.
- Mäurer, M., Ortler, S., Baier, M., Meergans, M., Scherer, P., Hofmann, W., & Tracik F. (2013). Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 19(5), 631-8. doi: 10.1177/1352458512463481.
- McKeown L. P., Porter-Armstrong A. P., Baxter G.D. (2004). Caregivers of people with multiple sclerosis: experiences of support. *Mult Scler*, 10, 219-230.
- Mendes, M. F., Balsimelli, S., Stangehaus, G., & Tilbery, C. P. (2004). Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. *Arq. Neuro-Psiquiatr*: 62(1), 108-113.
- Meyer-Moock S., Feng Y. S., Maeurer M., Dippel F. W., & Kohlmann T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 25, 14-58. doi: 10.1186/1471-2377-14-58.
- Migliore, S., Curcio, G., Couyoumdjian, A., Ghazaryan, A., Landi, D., Moffa, F., ... Vernieri, F. (2017). Executive functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis patients without cognitive impairment: A task-switching protocol. *Mult Scler*, 1. doi: 10.1177/1352458517719149
- Mills, R. (2012). Definir e identificar la fatiga en la EM. *MS in focus, Enero*, 7-9.
- Mokhber, N., Azarpazhooh, A., Orouji, E., Rao, S. M., Khorram, B., Sahraian, M. A., ... Azarpazhooh, M. R. (2014). Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial. *J Neurol Sci*, 342(1-2), 16-20. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.038



- Mollaoglu, M., & Ustun, E. (2009). Fatigue in multiple sclerosis patients. *J Clin Nurs*, 18(9), 1231-1238. doi: 10.1111/j.1365-2702.2008.02733.x
- Morales, R. de R., de Oliveira, N. M, da Rocha, F. C. G., Fenelon, S. B., Pinto, R. de M. C., da Silva, C. H. M. (2007). Qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr*, 65(2-B), 454-460.
- Morrow, S. A., Rosehart, H. (2015). Effects of single dose mixed amphetamine salts--extended release on processing speed in multiple sclerosis: a double blind placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(23), 4253-9. doi: 10.1007/s00213-015-4051-6
- Morrow, S. A., Rosehart, H., & Johnson, A. M. (2017). The effect of Fampridine-SR on cognitive fatigue in a randomized double-blind crossover trial in patients with MS. *Mult Scler Relat Disord*, 11, 4-9. doi: 10.1016/j.msard.2016.10.011
- Morrow, S. A., Smerbeck, A., Patrick, K., Cookfair, D., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2013). Lisdexamfetamine dimesylate improves processing speed and memory in cognitively impaired MS patients: a phase II study. *J Neurol*, 260(2), 489-97. doi: 10.1007/s00415-012-6663-7
- Mückschel, M., Beste, C., & Ziemssen. T. (2016). Immunomodulatory treatments and cognition in MS. *Acta Neurol Scand*, 134(200), 55–59. doi: 10.1111/ane.12656
- Muhlert, N., Atzori, M., De Vita, E., Thomas, D. L., Samson, R. S., & Wheeler-Kingshott, C. A. (2014). Memory in multiple sclerosis is linked to glutamate concentration in grey matter regions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.
- Müller, S., Saur, R., Greve, B., Melms, A., Hautzinger, M., Fallgatter, A. J., & Leyhe, T. (2013). Recognition performance differentiates between elderly patients in the long term course of secondary progressive multiple sclerosis and amnesic mild cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(6), 799-805.
- Negreiros M. A., Landeira-Fernandez J., Kirchmeyer C. V., Paes R. A., Alvarenga R., & Mattos, P. (2011). Alterações cognitivas em indivíduos brasileiros com esclerose múltipla surto-remissão. *J Bras Psiquiatr*: 60(4), 266-270.
- Nogales-Gaete, J., Aracena, R., Cepeda-Zumaeta, S., Eloiza, C., Agurto, P., Díaz, V., ... Araya, C. (2014). Esclerosis múltiple recurrente remitente en el sector público de salud de Chile: Descripción clínica de 314 pacientes. *Revista médica de Chile*, 142(5), 559-566.
- Oliveira, E. M. L., & Souza, N. A. (1998). Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências*. 6(3), 114-118.
- Oliveira, M. da S. (2018). Figuras complexas de Rey: Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. São Paulo: Pearson Clinical Brasil.
- Olivares, T., Nieto, A., Sanchez, M.P., Wollmann, T., Hernandez, M.A., & Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 11, 191-197.

- Özakbaş, S. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis: historical aspects, current status, and beyond. *Noro Psikiyatr Ars*, 52(1), (12-15). doi: 10.5152/npa.2015.12610
- Pais-Ribeiro J.L., da Silca, A. M., Vilhena E., Moreira I., Santos E., & Mendonça D. (2018). The hospital anxiety and depression scale, in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 22(14), 3193-3197. doi: 10.2147/NDT.S184260
- Palm, U., Chalah, M. A., Padberg, F., Al-Ani, T., Abdellaoui, M., Sorel, M., ... Ayache, S. S. (2016). Effects of transcranial random noise stimulation (TRNS) on affect, pain and attention in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci*, 34(2), 99-189. doi: 10.3233/RNN-150557
- Parada-Fernández, P., Oliva-Macías, M., Amayra, I., López-Paz, J. F., Lázaro, E., Martínez, Ó., ... Pérez, M. (2015). Accuracy and reaction time in recognition of facial emotions in people with multiple sclerosis. *Rev Neurol*, 61, 433-440.
- Partington, J.E., & Leiter, R.G. (1949). Partington's Pathway Test. *The Psychological Service Center Bulletin*, 1, 9-20.
- Patti, F., Morra, V. B., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., ... Picconi, O. (2013). Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One*, 8(8), 30. doi: 10.1371/journal.pone.0074111
- Patti, F., Nicoletti, A., Messina, S., Bruno, E., Fermo, S. L., Quattrocchi, G., ... Zappia, M. (2015). Prevalence and incidence of cognitive impairment in multiple sclerosis: a population-based survey in Catania, Sicily. *Journal of neurology*, 262(4), 923-930.
- Paula, J.J., & de Malloy-Diniz L. F. (2018). Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT): *livro de instruções*. São Paulo: Vetor.
- Pavan, K., Schmidt, K., Marangoni, B., Mendes, M. F., Tilbery, C. P., & Lianza, S. (2007). Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr*, 65(3-A), 669-673.
- Pavsic, K. *et al.* (2015). Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 139, 35-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.08.023
- Pedullà, L. *et al.* (2016). Adaptive vs. non-adaptive cognitive training by means of a personalized App: a randomized trial in people with multiple sclerosis. *J Neuroeng Rehabil*, 13(1), 88.
- Pereira, A. G. (2013). *Evolução das funções cognitivas psíquicas e motoras dos pacientes portadores de esclerose múltipla*. (Tese Doutorado). Programa de Pós- Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul . Recuperado de: <http://repositorio.pucrs.br/dspace/handle/10923/4420>

- Peyro, L. S. P. *et al.* (2016). Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sci*, 15(363), 69-76. doi: 10.1016/j.jns.2016.02.012
- Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., Clanet M., Cohen J. A., Filippi M., ... Wolinsky J.S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2), 292-302.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., ... Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*, 58(6), 840-846.
- Preziosa P., Rocca M.A., Pagani E., Stromillo M.L., Enzinger C., Gallo A., ... Filippi, M. (2016). Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: *A Multicenter Study. Hum Brain Mapp*, 37(4), 1627-44. doi: 10.1002/hbm.23125
- Rabin, L.A., Barr, W.B., & Burton, L.A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 33-65.
- Rao, S. M., Leo, G. J. & Aubin-Farbert, P. (1989). Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 11: 471–477.
- Rao S. M., Leo G. J., Bernardin L., & Unverzagt F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Ribas, M. L. V. & Ribeiro, N. M. da S. (2017). Análise da fadiga em pacientes com esclerose múltipla: um estudo preliminar, 17(1), 77-86.
- Ribeiro, M. C. C. (2011). *Esclerose múltipla uma ou várias doenças?* (Dissertação de mestrado). Faculdade de medicina da Universidade de Coimbra, Portugal. Recuperado de: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/29153>
- Riccitelli, G. C., Pagani, E., Rodegher, M., Colombo, B., Preziosa, P., Falini, A., ... Rocca, M. A. (2017). Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1. doi: 10.1177/1352458517743091.
- Rimkus, C. M., Avolio, I. M. B., Miotto, E. C., Pereira, S. A., Mendes, M. F., Callegaro, D., & Leite, C. D. C. (2018). The protective effects of high-education levels on cognition in different stages of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 6(22), 41-48. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.001
- Rinaldi, F., Calabrese, M., Grossi, P., Puthenparampil, M., Perini, P., & Gallo, P. (2010). Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 31(2), 235–237. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0368-4>
- Rivera, V. M. (2016). *Multiple sclerosis definitions, epidemiology, genetics, and natural history*. (8a ed). Master in Neuroimmunology: Vigueira Editores.

- Rojas J. I., Patrucco I., Miguez J., & Cristiano E. (2016). Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact. *Arq Neuropsiquiatr*, 74(3), 235-243.
- Roostaei, T. *et al.* (2015). Impact of Melatonin on Motor, Cognitive and Neuroimaging Indices in Patients with Multiple Sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 14(6), 589-595.
- Rosti-Otajärvi, E. M., & Hämäläinen, P. I. (2014). Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.
- Rueda, F. J. M. (2013). Bateria Psicológica para Avaliação da Atenção – BPA. São Paulo: Vetor.
- Ruet, A., & Brochet, B. (2018). Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: From neuropsychological batteries to ecological tools. *Ann Phys Rehabil Med*, 17(18), 1877-0657. doi: 10.1016/j.rehab.2018.01.006
- Sandroff, B. M. *et al.* (2016). Effects of vigorous walking exercise on core body temperature and inhibitory control in thermosensitive persons with multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*, 6(1), 13-21. doi: 10.2217/nmt.15.69.
- Sandroff, B. M., Klaren, R. E., Pilutti, L. A., Dlugonski, D., Benedict, R. H., & Motl, R. W. (2014). Randomized controlled trial of physical activity, cognition, and walking in multiple sclerosis. *J Neurol*, 261(2), 363-372. doi: 10.1007/s00415-013-7204-8
- Sandry, J., Zuppichini, M., Rothberg, J., Valdespino-Hayden, Z., & DeLuca, J. (2018). Poor encoding and weak early consolidation underlie memory acquisition deficits in multiple sclerosis: Retroactive interference, processing speed, or working memory? *Arch Clin Neuropsychol*, 5. doi: 10.1093/arclin/acy029
- Schlindwein-Zanini, R., & Malloy-Diniz, L. F. (2010). Avaliação Neuropsicológica de adultos. Porto Alegre: Artmed.
- Schoonheim M.M., Meijer K.A., & Geurts J. J. (2015). Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front Neurol*, 14, 82.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the stage multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 1002-1010.
- Seabra, A., Laros, J. A., Macedo, E. C., & Abreum N. (2014). *Inteligência e funções executivas: avanços e desafios para a avaliação neuropsicológica*. São Paulo: Memmon.
- Sedó M., Paula J. J., & Malloy-Diniz L. F. (2015). *O teste dos cinco dígitos: manual*. São Paulo, Hogrefe: CETEPP.
- Settle, J. R., Robinson, S. A., Kane, R., Maloni, H. W., & Wallin, M. T. (2015). Remote cognitive assessments for patients with multiple sclerosis: a feasibility study. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(8), 1072-1079.
- Silva, A. A. D. M. (2014). *Funcionamento cognitivo em doentes com esclerose múltipla – estudo numa população portuguesa*. (Tese de Doutorado) Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal. Recuperado de: [https://sigarra.up.pt/fmup/pt/pub\\_geral.show\\_file?pi\\_gdoc\\_id=617444](https://sigarra.up.pt/fmup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=617444)

- Simioni, S., Ruffieux, C., Bruggimann, L., Annoni, J.M., Schluep, M. (2007). Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med. Wkly*, 137, 496–501.
- Spedo, C. T., Barreira, A. A., & Foss, M. P. (2016). *Instrumento breve para triagem do comprometimento cognitivo em pacientes com esclerose múltipla para o contexto brasileiro: estudos com diferentes medidas*. (Tese de Doutorado) Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17140/tde-06012017-094520>
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary* (2a ed.). New York: Oxford University Press.
- Sundgren, M., Nikulin, V. V., Maurex, L., Wahlin, Å., Piehl, F., & Brismar, T. (2015). P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 126(4), 689-697.
- Svenningsson, F. E., Celius, E. G., Fuchs, S., Schreiber, K., Berkö, S., Sun, J., & Penner, I. K. (2013). Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*, 8(3). doi: 10.1371/journal.pone.0058643.
- Tilbery, C. P.; Mendes, M. F.; Thomaz, R. B.; de Oliveira, B. E. S.; Kelian, G. L. R.; Busch, R.; ... Paula CaleffiI. (2005). Padronização da multiple sclerosis functional composite measure (MSFC) na população brasileira. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 63 (01).
- Tintoré M., & Sastre-Garriga J. (2016). Multiple sclerosis: Dimethyl fumarate is coming of age. *Rev Neurol*. 12(8), 436-437.
- Van Schependom, J., D'Hooghe, M. B., Cleynhens, K., D'Hooge, M., Haelewyck, M. C., & De Keyser, J. (2015). Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Mult Scler*; 21(1), 83-91.
- Vanotti, S., Cores, E. V., Eizaguirre, B., Melamud, L., Rey, R., & Villa, A. (2013). Cognitive performance of neuromyelitis optica patients: comparison with multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 71(6), 357-361.
- Vanotti, S., Tabullo, Á., Cores, E. E., Fiorentini, L., Garcea, O., & Yorio, A. A. (2014). Impaired performances in a stimulus for relapsing-remitting multiple sclerosis patients versus controls. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 14(2).
- Zecca, C., Riccitelli, G., Calabrese, P., Pravata, E., Candrian, U. (2014). Charles RG Guttman<sup>3</sup> and Claudio GobbiTreatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de-escalating from natalizumab to interferon  $\beta$ . *BMC Neurol*, 28, 14-38. doi: 10.1186/1471-2377-14-38
- Zimmermann, N., Cardoso, C. de O., Kristensen, C. H., & Fonseca, R. P. (2017). Normas brasileiras e efeitos de idade e escolaridade no teste hayling e no teste de trilhas. *Trends Psychiatry Psychother*, 39(3), 188-195. <http://dx.doi.org/10.1590/2237-6089-2016-0082>

- Zigmond, A.S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67, 361-370.
- Zhang, X., Zhang, F., Huang, D., Wu, L., Ma, L., Liu, H., ... Shi, J. (2016). Contribution of gray and white matter abnormalities to cognitive impairment in multiple sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 46.
- WHOQOL Group (1995). The World Health Organization Quality Of Life Assessment: position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, 41, 1403-1409.



### Anexo A - Escala Modificada de Impacto da Fadiga (MFIS)

Você deverá marcar uma alternativa:

Pergunta “?”	Nunca	Raro	Poucas Vezes	Muitas Vezes	Sempre
01) Eu tenho estado menos atento (a)	0	1	2	3	4
02) Eu tenho tido dificuldades de prestar atenção pôr longos períodos	0	1	2	3	4
03) Eu tenho sido incapaz de pensar claramente	0	1	2	3	4
04) Eu tenho sido desajeitado e descoordenado	0	1	2	3	4
05) Eu tenho estado esquecido	0	1	2	3	4
06) Eu tenho tido que me adequar nas minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
07) Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que requer esforço físico	0	1	2	3	4
08) Eu tenho estado menos motivado para participar de atividades sociais	0	1	2	3	4
09) Eu tenho estado limitado nas minhas habilidades para fazer coisas fora de casa	0	1	2	3	4
10) Eu tenho dificuldades em manter esforço físico pôr longos períodos	0	1	2	3	4
11) Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões	0	1	2	3	4
12) Eu tenho estado menos motivado para fazer algo que requer pensar	0	1	2	3	4
13) Meus músculos têm sentido fraqueza	0	1	2	3	4
14) Eu tenho estado fisicamente desconfortável	0	1	2	3	4
15) Eu tenho tido dificuldades em terminar tarefas que requerem esforço pensar	0	1	2	3	4
16) Eu tenho tido dificuldades em organizar meus pensamentos quando estou fazendo coisas em casa ou no trabalho	0	1	2	3	4
17) Eu tenho estado menos capaz de completar tarefas que requerem esforço físico	0	1	2	3	4
18) Meu pensamento tem estado mais lento	0	1	2	3	4
19) Eu tenho tido dificuldades em concentração	0	1	2	3	4
20) Eu tenho limitação nas minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
21) Eu tenho precisado descansar com mais frequência ou pôr longos períodos	0	1	2	3	4

## Anexo B - Determinação Funcional da qualidade de vida na Esclerose Múltipla

Pergunta “?”	Nunca	Um pouco	Às vezes	M. Vezes	Sempre
<b>MOBILIDADE</b>					
1.Tenho problemas, devido a minha condição física, em manter minha família	0	1	2	3	4
2.Sou capaz de trabalhar mesmo em casa	0	1	2	3	4
3. Tenho problemas para andar	0	1	2	3	4
4. Tenho limitação na vida social	0	1	2	3	4
5.Minhas pernas são fortes	0	1	2	3	4
6.Tenho constrangimento em lugares públicos	0	1	2	3	4
7.Fiz planos por causa de minha doença	0	1	2	3	4
<b>SINTOMAS</b>					
8.Tenho Náuseas	0	1	2	3	4
9.Tenho dores	0	1	2	3	4
10.Sinto-me doente	0	1	2	3	4
11.Sinto-me fraco	0	1	2	3	4
12.Tenho dores nas juntas	0	1	2	3	4
13.Tenho dores de cabeça	0	1	2	3	4
14.Tenho dores musculares	0	1	2	3	4
<b>ESTADO EMOCIONAL</b>					
15. Estou triste	0	1	2	3	4
16. Estou perdendo a fé na luta contra minha doença	0	1	2	3	4
17. Sou capaz de curtir a vida	0	1	2	3	4
18. Sinto-me prisioneiro da minha doença	0	1	2	3	4
19.Estou deprimido por causa da minha situação	0	1	2	3	4
20.Sinto-me inútil	0	1	2	3	4
21. Sinto-me dominado pela doença	0	1	2	3	4
<b>SATISFAÇÃO PESSOAL</b>					
22. Meu trabalho mesmo em casa me satisfaz	0	1	2	3	4
23.Aceitei minha doença	0	1	2	3	4
24. Tenho prazer no que faço quando me divirto	0	1	2	3	4
25.Estou satisfeito com a minha qualidade de vida	0	1	2	3	4
26.Estou frustrado por causa da minha condição	0	1	2	3	4
27.Sinto um propósito na vida	0	1	2	3	4
28.Sinto-me motivado em realizar coisas	0	1	2	3	4
<b>PENSAMENTO E FADIGA</b>					
29. Tenho perda de energia	0	1	2	3	4
30. Sinto-me cansado	0	1	2	3	4
31. Tenho dificuldade em iniciar tarefas por estar cansado	0	1	2	3	4
32. Tenho dificuldade em terminar tarefas por estar cansado	0	1	2	3	4
33. Preciso repousar durante o dia	0	1	2	3	4
34. Tenho dificuldade em lembrar das coisas	0	1	2	3	4
35.Tenho dificuldade em me concentrar	0	1	2	3	4
36.Me raciocínio está lento	0	1	2	3	4
37. Tenho dificuldade em aprender novas tarefas	0	1	2	3	4
<b>SITUAÇÃO SOCIAL E FAMILIAR</b>					
38.Sinto-me distante dos amigos	0	1	2	3	4
39.Tenho suporte emocional da família	0	1	2	3	4
40. Tenho suporte dos amigos e vizinhos	0	1	2	3	4
41. Minha família aceitou a doença	0	1	2	3	4
42. A comunicação da família a respeito da doença é pobre	0	1	2	3	4
43. Minha família tem dificuldade em reconhecer minha piora	0	1	2	3	4
44. Sinto-me excluído dos fatos	0	1	2	3	4
<b>SCORE TOTAL:</b>					



## Anexo C – Escala de ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS)

### ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO HOSPITALAR (HADS)

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Este questionário foi construído para ajudar a saber como se sente. Pedimos-lhe que leia cada uma das perguntas e faça uma cruz (X) no espaço anterior à resposta que melhor descreve a forma como se tem sentido na última semana.

Não demore muito tempo a pensar nas respostas. A sua reacção imediata a cada questão será provavelmente mais correcta do que uma resposta muito ponderada.

Por favor, faça apenas uma cruz em cada pergunta.

1. Sinto-me tenso/a ou nervoso/a:

- ( ) Quase sempre
- ( ) Muitas vezes
- ( ) Por vezes
- ( ) Nunca

2. Ainda sinto prazer nas coisas de que costumava gostar:

- ( ) Tanto como antes
- ( ) Não tanto agora
- ( ) Só um pouco
- ( ) Quase nada

3. Tenho uma sensação de medo, como se algo terrível estivesse para acontecer:

- ( ) Sim e muito forte
- ( ) Sim, mas não muito forte
- ( ) Um pouco, mas não me aflige
- ( ) De modo algum

4. Sou capaz de rir e ver o lado divertido das coisas:

- ( ) Tanto como antes
- ( ) Não tanto como antes
- ( ) Muito menos agora
- ( ) Nunca

5. Tenho a cabeça cheia de preocupações:

- ( ) A maior parte do tempo
- ( ) Muitas vezes
- ( ) Por vezes
- ( ) Quase nunca

6. Sinto-me animado/a:

- ( ) Nunca
- ( ) Poucas vezes
- ( ) De vez em quando
- ( ) Quase sempre

7. Sou capaz de estar descontraidamente sentado/a e sentir-me relaxado/a:

- ( ) Quase sempre
- ( ) Muitas vezes
- ( ) Por vezes
- ( ) Nunca

**Anexo C (continuação) - Escala de ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS)**

1. Sinto-me mais lento/a, como se fizesse as coisas mais devagar:  
☐ Quase sempre  
☐ Muitas vezes  
☐ Por vezes  
☐ Nunca
2. Fico de tal forma apreensivo/a (com medo), que até sinto um aperto no estômago:  
☐ Nunca  
☐ Por vezes  
☐ Muitas vezes  
☐ Quase sempre
3. Perdi o interesse em cuidar do meu aspecto físico:  
☐ Completamente  
☐ Não dou a atenção que devia  
☐ Talvez cuide menos que antes  
☐ Tenho o mesmo interesse de sempre
4. Sinto-me de tal forma inquieto/a que não consigo estar parado/a:  
☐ Muito  
☐ Bastante  
☐ Não muito  
☐ Nada
5. Penso com prazer nas coisas que podem acontecer no futuro:  
☐ Tanto como antes  
☐ Não tanto como antes  
☐ Bastante menos agora  
☐ Quase nunca
6. De repente, tenho sensações de pânico:  
☐ Muitas vezes  
☐ Bastantes vezes  
☐ Por vezes  
☐ Nunca
7. Sou capaz de apreciar um bom livro ou um programa de rádio ou televisão:  
☐ Muitas vezes  
☐ De vez em quando  
☐ Poucas vezes  
☐ Quase nunca

MUITO OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO.

## Anexo D - Questionário Sociodemográfico

### Ficha Identificação Paciente - EM

1- Nome Paciente \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_  
 Telefone \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

2- Nome Cuidador: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_

3- Data nascimento do paciente: \_\_\_\_\_ Idade ao ser avaliado: \_\_\_\_\_

#### 4- Estado Civil

- ☐ solteiro  
☐ casado/união estável  
☐ separado/divorciado  
☐ viúvo

#### 5- Possui dependentes - filhos?

- ☐ não ☐ sim - quantos? idade?

#### 6- Grau de parentesco com a pessoa que tem mais contato

- ☐ pai/mãe  
☐ filho(a)  
☐ marido/esposa  
☐ outro - qual?

7- Há quanto tempo foi diagnosticado com EM? \_\_\_\_\_

#### 8- Escolaridade

- ☐ Não alfabetizado  
☐ E. Fundamental  
☐ E. Médio  
☐ E. Superior - qual??  
☐ Pós graduação

Está estudando no momento? O que? \_\_\_\_\_

#### 9- Histórico profissional

Está trabalhando atualmente?

- ☐ sim ☐ não

#### Primeiro emprego?

- ☐ sim ☐ não

#### Há quanto tempo trabalha nesse emprego?

- ☐ até 1 ano  
☐ 1 a 3 anos  
☐ 3 a 5 anos  
☐ 5 a 10 anos  
☐ \_\_\_\_\_

#### 10- Quem mora com o paciente?

- ☐ cônjuge  
☐ pais  
☐ irmãos  
☐ filhos  
☐ outros \_\_\_\_\_

#### 11- Histórico de doenças

- |                                       |                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> AVC          | <input type="checkbox"/> Alzheimer  |
| <input type="checkbox"/> Parkinson    | <input type="checkbox"/> Epilepsia  |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão  | <input type="checkbox"/> Alcoolismo |
| <input type="checkbox"/> Dep. Química | <input type="checkbox"/> Tabagismo  |
| <input type="checkbox"/> Obesidade    | <input type="checkbox"/> Diabetes   |

( ) Outras \_\_\_\_\_

12- Faz uso de medicamentos? Quais? Dosagem?

( ) antidepressivos

( ) antiagregante plaquetário

( ) diurético

( ) anti diabético

( ) antipsicótico

( ) ansiolítico

( ) Outros \_\_\_\_\_

13- Histórico Psicoemocional

Faz tratamento Psiquiátrico?

( ) sim

( ) não

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Medicação/dose: \_\_\_\_\_

Faz Psicoterapia?

( ) sim

( ) não

14- Lazer e Atividades Sociais/Culturais

Pratica algum esporte?

( ) não ( ) sim - Qual? \_\_\_\_\_

15- Participa de algum grupo?

( ) esportivo

( ) religioso

( ) social

( ) outro \_\_\_\_\_

16- O que faz quando está de folga? Com que frequência por mês?

( ) assistir TV

( ) descansar

( ) ir ao cinema

( ) ler

( ) visitar amigos ou parentes

( ) ouvir música

( ) dançar

( ) jogos eletrônicos

( ) ir à igreja

( ) outros \_\_\_\_\_